

JUIN-JUILLET-AOÛT 2019

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



Louvain médical

Actualité thérapeutique : semaglutide (Ozempic®)

Médecine et société : hôpitaux académiques

Réadaptation en gériatrie : co-management

Médecine physique et réadaptation : lombalgies chroniques

Peau'se dermatologique : immuno-allergologie

Observation clinique : embolie pulmonaire et arrêt cardiaque

ECU - Congrès de médecine générale 2019

Ama Contacts 111

06

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

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 63,85

Penfill® U100 5 x 3ml € 54,30

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION*

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

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

For patients with T1D and T2D¹

8.5%

74%

7.0%



of delivery: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/mL, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/mL, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

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

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

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

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. 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. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. 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	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	J.M. MALOTEUX
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET	

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

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2019

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Diabétologie

Semaglutide (Ozempic®), nouvel analogue du GLP-1 à administration hebdomadaire destiné au traitement du diabète de type 2

Michel P. Hermans 318

MÉDECINE ET SOCIÉTÉ

Défis et rôle des hôpitaux académiques dans les années à venir

Marc Decramer 326

GÉRIATRIE

Modèle de Co-management en réadaptation gériatrique :
10 ans d'expérience

Julie Paul, Amaya Lopez-Sierra, Sara Palumbo,
Pascale Cornette, Patricia Dessart 330

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

Comment évaluer le risque de chronicisation d'une lombalgie ?

Alexis Lheureux, Olivier Nonclercq, Jean-Louis Mathias,
Natalya Korogod, Emmanuelle Opsommer, Anne Berquin 336

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Dermatologie et immuno-allergologie

Diane Declaye, Olivier Aerts, Alexia Kervyn, Laurence de Montjoye, Laura Nobile,
Didier Ebo, Marie Baeck

344

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2019

OBSERVATION CLINIQUE

Arrêt cardiaque lié à une embolie pulmonaire traité avec succès par thrombolyse systémique : Prise en charge et résultat

Carmen Bartha, Ruxandra-Lulia Milos, Michele Yerna, Alina Petrica 355

ECU- CONGRÈS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 2019

Gynécologie

Endométriose : quand y penser ?

Jean Squifflet, Vassiliki Samartzi 362

La main

Docteur, j'ai mal à la main

Olivier Barbier, Xavier Libouton 369

Docteur, j'ai les doigts qui se rétractent

Xavier Libouton, Olivier Barbier 374

Docteur, j'ai la main qui picote

Olivier Barbier, Xavier Libouton 378

Actualités diagnostiques

Comment interpréter et bilanter une perturbation des transaminases ?

Perrine Vande Berg, Peter Stärkel 384

Psychiatrie

Stratégie du médecin généraliste face au patient déprimé

Eric Constant 393

AMA CONTACTS 111 401

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

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr). Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. **Solution isotonique, incolore et limpide.** **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose

en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. **Insuffisance rénale** : L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement

Xultophy®

insulin degludec/liraglutide
[rDNA origin] injection

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

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

Hypoglycémie
57% en moins^{1,2*}

Xultophy® 1 fois par jour¹

Taking progress a step further

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

Maintenant aussi
REMBOURSÉ après
AR GLP-1[‡]

Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 stylo¹

changing diabètes®

novo nordisk®

1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. **Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3** : Très fréquent : hypoglycémie. Fréquent : diminution de l'appétit, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. Peu fréquent : urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éructations, flatulences, lithiase biliaire, cholécystite, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), oedèmes périphériques. **Description de certains effets indésirables** : **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. **Effets indésirables gastro-intestinaux** : Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Lipodystrophie** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. **Fréquence cardiaque augmentée** : Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence

cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/14/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 09/2018.

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

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

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

daflon[®] 500

MICRONISÉ

Prix public (= à charge du patient)

180 comprimés € 48,87

120 comprimés € 35,98

90 comprimés € 30,72

60 comprimés € 22,75

30 comprimés € 14,23

Maladie veineuse chronique

Maladie hémorroïdaire



NOUVEAU
180
COMPRIMÉS

3 MOIS DE TRAITEMENT
= avantageux pour vos patients

DENOMINATION DU MEDICAMENT Daflon 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** : **Maladie veineuse** Posologie usuelle: 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire** **Crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. **Traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **INTERACTION(S)**** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **GROSSESSE / ALLAITEMENT**** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant la grossesse. On ne sait pas si la substance active / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Daflon 500 mg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **FECONDITE** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** EFFETS INDESIRABLES**: Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); Affections du système nerveux : *rare*: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales** : *fréquent*: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – *peu fréquent*: colite. – *Fréquence indéterminée**: douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *rare*: prurit, rash, urticaire – *fréquence indéterminée**: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. *Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : *Belgique*: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be - *Luxembourg*: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **SURDOSAGE**** L'expérience de surdosage avec Daflon est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausée, douleur abdominale) et des réactions cutanées (prurit, rash). Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**** Veinotonique et vasculoprotecteur. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION**** Boîte de 30, 36, 60, 90, 120 et multipack de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Belgique : BE145153 ; G.H. Luxembourg : 2008079860. **MODE DE DELIVRANCE** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** date de l'approbation: 01/2019 **pour une information complète, se référer au RCP. BF DN NA 01 19 - Date d'approbation du RCP abrégé : 04/02/2019. BF 19 DN C2 EU PP - Date d'approbation de l'information médicale: 28/02/2019.



SEMAGLUTIDE (OZEMPIC®), NOUVEL ANALOGUE DU GLP-1 À ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE DESTINÉ AU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Michel P. Hermans

Louvain Med 2019; 138 (6): 318-325

Le semaglutide est un analogue du GLP-1 récemment commercialisé en Belgique pour le traitement glycémique des patients diabétiques de type 2 par administration hebdomadaire sous-cutanée. Parmi les agonistes du récepteur au GLP-1, le semaglutide, à la dose d'entretien de 0,5 ou 1,0 mg/semaine, est actuellement le composé le plus efficace pour réduire l'hyperglycémie chronique et le poids corporel en monothérapie ou en ajout à d'autres médicaments hypoglycémiantes, y compris l'insuline basale. L'étude SUSTAIN 6 suggère en outre un bénéfice clinique au niveau cardiovasculaire. La tolérance et l'innocuité du semaglutide sont comparables à celles d'autres agonistes du récepteur au GLP-1 disponibles en Belgique.

DÉFIS ET RÔLE DES HÔPITAUX ACADÉMIQUES DANS LES ANNÉES À VENIR

Marc Decramer

Louvain Med 2019; 138 (6): 326-329

Bien qu'au cours de ces dernières années des discussions et concertations soutenues au sujet des réseaux hospitaliers et du rôle des différents types d'hôpitaux aient eu lieu, il existe encore beaucoup d'équivoques quant au rôle des hôpitaux académiques. La présente analyse avance l'innovation en médecine en tant que mission primordiale de ces hôpitaux. Actuellement les hôpitaux académiques sont confrontés à une multitude de défis, tels que le manque de moyens financiers pour les missions académiques et de regroupement des pathologies complexes et rares, pour citer les plus importants.

MODÈLE DE CO-MANAGEMENT EN RÉADAPTATION GÉRIATRIQUE : 10 ANS D'EXPÉRIENCE

Julie Paul, Amaya Lopez-Sierra, Sara Palumbo, Pascale Cornette, Patricia Dessart

Louvain Med 2019; 138 (6): 330-335

De nombreux patients gériatriques se retrouvent en déclin fonctionnel en fin d'hospitalisation aiguë. Ce déclin fonctionnel aigu est une indication de prise en charge en service de réadaptation. La rééducation de ces patients nécessite à la fois des compétences internistiques pour la gestion des complications médicales consécutives aux nombreuses comorbidités ainsi que des compétences gériatriques pour la prise en charge des syndromes gériatriques : polymédication, dénutrition, troubles cognitifs, chutes. Enfin, une expertise en médecine rééducative est indispensable pour coordonner un programme de rééducation spécifique (travail analytique et en résistance, dysphagie, rééducation périnéale, appareillage).

Le modèle de co-management entre un gériatre et un médecin spécialiste en médecine physique et rééducation (MPR) est une solution pour répondre à cette prise en charge complexe. Cet article décrit ce qu'est un modèle.

COMMENT ÉVALUER LE RISQUE DE CHRONICISATION D'UNE LOMBALGIE ?

Alexis Lheureux, Olivier Nonclercq, Jean-Louis Mathias,
Natalya Korogod, Emmanuelle Opsommer, Anne Berquin

Louvain Med 2019; 138 (6): 336-343

Plusieurs outils ont été validés pour le dépistage du risque de développer une lombalgie chronique, dont le *Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire* (OMPSQ, versions longue et courte) et le *Start Back Screening Tool* (SBST). L'objectif de ce travail est d'aider le clinicien à choisir l'outil qui convient le mieux à ses besoins.

Une validation préliminaire de la version courte en français de l'OMPSQ montre des propriétés psychométriques comparables à celles de la version longue.

Une revue de littérature a analysé 101 articles. Dans l'ensemble, les trois questionnaires ont des propriétés prédictives modérées. L'OMPSQ a été conçu comme un outil pronostique alors que le but du SBST est d'orienter le choix thérapeutique.

Les connaissances et attitudes de professionnels de la réadaptation de deux hôpitaux de taille moyenne ont été évalués. La plupart des répondants ne connaissaient pas ces questionnaires. Lorsque les questionnaires leur étaient présentés, l'attitude globale était positive, même si plusieurs objections ont été formulées.

En conclusion, des outils valides existent pour la détection des patients à risque. Cependant, un effort important est nécessaire pour former les professionnels de santé.



DERMATOLOGIE ET IMMUNO-ALLERGOLOGIE

Diane Declaye, Olivier Aerts, Alexia Kervyn, Laurence de Montjoye,
Laura Nobile, Didier Ebo, Marie Baeck

Louvain Med 2019; 138 (6): 344-354

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 18 juin 2018, organisée par le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, concernant deux sujets dans le domaine de l'Immuno-allergologie. La première partie de la réunion, présentée par le Professeur Didier Ebo, Adjoint du département d'Immunologie et Allergologie à l'UZA (Universitair Ziekenhuis Antwerpen) était consacrée aux « réactions d'hypersensibilité allergique rencontrées au bloc opératoire ». Et la seconde, présentée par le Professeur Olivier Aerts (UZA) était dédiée aux « dermatites de contacts atypiques ».

ARRÊT CARDIAQUE LIÉ À UNE EMBOLIE PULMONAIRE TRAITÉ AVEC SUCCÈS PAR THROMBOLYSE SYSTÉMIQUE : PRISE EN CHARGE ET RÉSULTAT

Carmen Bartha, Ruxandra-Iulia Milos, Michele Yerna, Alina Petrica

Louvain Med 2019; 138 (6): 355-361

L'arrêt cardiaque induit par une embolie pulmonaire (EP) est le plus souvent résistant à la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) conventionnelle. La thérapie avec thrombolyse systémique peut être efficace pour obtenir le rétablissement de la circulation spontanée chez ce type de patients. La thrombolyse pendant la RCP reste controversée en raison des risques de complications hémorragiques sévères. Alors que les investigations nécessaires pour établir le diagnostic d'EP définitif peuvent retarder l'initiation du traitement, lorsque la thrombolyse est envisagée pendant la RCP, le succès de la thrombolyse dépend de la rapidité de son administration. Ainsi, dans certains cas présentant des caractéristiques très révélatrices d'une EP, l'initiation pragmatique de la thrombolyse en cours de RCP pourrait améliorer considérablement le pronostic du patient.

ENDOMÉTRIOSE : QUAND Y PENSER ?

Jean Squifflet, Vassiliki Samartzi

Louvain Med 2019; 138 (6): 362-368

Trois étapes jouent un rôle clé dans l'évaluation des patients chez qui on soupçonne une endométriose. Première étape: antécédents cliniques et symptômes du patient (dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie et douleur pelvienne chronique). Bien qu'il n'existe aucun lien entre les symptômes du patient et la présence et la gravité des lésions endométriosiques, le traitement médico-chirurgical mis en place ou proposé dépend du contexte dans lequel l'endométriose est observée.

La deuxième étape est l'examen physique, y compris l'évaluation du fornix vaginal postérieur et du cul-de-sac de Douglas, qui peut détecter des lésions non vues à la RMN et à l'échographie.

La troisième étape est l'imagerie. Une méta-analyse récente n'a révélé aucune différence dans la détection des lésions d'endométriose entre l'imagerie par ultrasons et par résonance magnétique, mais ces examens devraient être effectués par un radiologue ayant une expertise dans ce domaine.

À ce jour, le diagnostic final de l'endométriose est réalisé par laparoscopie avec biopsies des lésions.

DOCTEUR, J'AI MAL À LA MAIN

Olivier Barbier, Xavier Libouton

Louvain Med 2019; 138 (6): 369-373

Les douleurs ostéo-articulaires de la main et du poignet font essentiellement suite à des phénomènes dégénératifs liés à l'arthrose. Les 2 causes principales de celle-ci sont la dégénérescence spontanée, en relation notamment avec l'âge, et la dégénérescence post-traumatique. Les traumatismes entraînent des lésions ostéo-articulaires directes ou une instabilité secondaire aux déformations osseuses ou aux lésions ligamentaires. Le traitement de l'arthrose primaire, dominée par la rhizarthrose (à la base du pouce) est d'abord conservateur, utilisant les anti-inflammatoires (per os et en massages locaux) et les attelles de repos. Des infiltrations de corticoïdes ou d'acide hyaluronique peuvent constituer une deuxième ligne de traitement. Finalement, la chirurgie par arthroplastie prothétique ou non donne habituellement de bons résultats dans les cas plus sévères. En situation post-traumatique, la reconnaissance précoce d'une instabilité peut permettre une chirurgie de stabilisation évitant les douleurs et les lésions dégénératives secondaires. La radiographie, l'arthroscanner et l'(arthro)-IRM sont les examens de choix pour compléter l'examen clinique.

DOCTEUR, J'AI LES DOIGTS QUI SE RÉTRACTENT

Xavier Libouton, Olivier Barbier

Louvain Med 2019; 138 (6): 374-377

Un patient qui consulte pour des doigts qui se rétractent est une situation relativement fréquente en chirurgie de la main. L'anamnèse différenciera le caractère aigu du caractère chronique. En cas de pathologies aiguës, un traumatisme est souvent évoqué par le patient. Le diagnostic différentiel comprend une lésion tendineuse ou une atteinte ostéo-articulaire. Elles ne seront pas abordées ici.

Le tableau chronique comprend essentiellement deux entités pathologiques à savoir la maladie de Dupuytren et le doigt à ressaut. Le diagnostic, surtout clinique, peut être aidé par l'échographie si nécessaire. Pour la maladie de Dupuytren, le traitement est habituellement conservateur tant que la paume de la main peut être globalement appliquée sur une surface plane. Une fois que c'est n'est plus possible, un traitement du symptôme, à savoir la rétraction, peut être envisagé. Le traitement actuellement privilégié est celui à base d'injection de collagénase (Xiapex®). Il est important de signaler qu'à l'heure actuelle, il n'est toujours pas possible de soigner la maladie en elle-même. Concernant le doigt à ressaut, le traitement à promouvoir en première intention est l'infiltration. Le recours à la solution chirurgicale d'emblée n'est envisagé que chez des patients présentant un doigt à ressaut secondaire où des études montrent une tendance à la récurrence en cas d'infiltrations.

DOCTEUR, J'AI LA MAIN QUI PICOTE

Olivier Barbier, Xavier Libouton

Louvain Med 2019; 138 (6): 378-383

Les plaintes de mains qui fourmillent et s'endorment sont fréquentes. Ces paresthésies sont le plus souvent témoins d'une neuropathie compressive sur un trajet d'innervation de la main. La compression du nerf médian dans le canal carpien est la plus fréquente, suivie de la compression du nerf ulnaire dans le tunnel cubital au coude. Plus rarement, le nerf médian est comprimé au niveau de l'arcade du rond pronateur à l'avant-bras et le nerf ulnaire dans le canal de Guyon au poignet. D'autres sites de compression touchant aussi le nerf radial, essentiellement sous des arcades fibro-musculaires (distribuées depuis le défilé cervico-thoracique jusqu'à la partie distale du membre), de même que des compressions radiculaires au niveau cervical peuvent aussi provoquer des paresthésies. Le diagnostic, essentiellement clinique, peut être aidé particulièrement par l'électromyographie et l'échographie. Le traitement est habituellement conservateur dans les cas débutants, évitant les contraintes sur le nerf et par infiltration de corticoïdes. En cas de persistance, la chirurgie décompressive donne de bons résultats et évite les séquelles si elle est pratiquée suffisamment tôt.

COMMENT INTERPRÉTER ET BILANTER UNE PERTURBATION DES TRANSAMINASES ?

Perrine Vande Berg, Peter Stärkel

Louvain Med 2019; 138 (6): 384-392

Une perturbation des transaminases peut avoir de multiples étiologies et doit être investiguée de façon systématique et rigoureuse. En premier lieu, il faut tenter d'établir si la perturbation des transaminases est aiguë ou chronique. Quoi qu'il en soit, une anamnèse poussée concernant les antécédents personnels et familiaux, l'exposition aux toxiques, la consommation de médicaments ou de compléments alimentaires (ou autre suppléments) doit être réalisée. Par la suite, dans les atteintes aiguës nous proposons de réaliser un bilan de base virologique comprenant le dosage de l'antigène HBs (HBs Ag), l'Ac HBc, les anticorps IgM anti-HAV, anti-HEV, anti-HIV et les anticorps IgM anti-EBV/CMV/HSV/VZV. Pour d'autres étiologies, plus rares, il est souhaitable de solliciter un avis spécialisé.

Dans les atteintes chroniques, la consommation d'alcool doit être précisée, le syndrome métabolique recherché et un dosage des sérologies HCV et HBV et un bilan martial (ferritine, saturation de la transferrine) doit être demandé. Dans un second temps, les maladies auto-immunes et génétiques du foie sont à rechercher. Une échographie doppler du foie doit être réalisée dans les atteintes aiguës afin d'exclure une atteinte vasculaire et dans les atteintes chroniques afin d'établir la présence de stéatose ou des signes de cirrhose. Tout patient avec une atteinte hépatique aiguë sévère ou une atteinte chronique virale (B ou C), auto-immune, métabolique ou génétique doit être référé en milieu spécialisé.

STRATÉGIE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE FACE AU PATIENT DÉPRIMÉ

Eric Constant

Louvain Med 2019; 138 (6): 393-400

Le médecin généraliste est confronté tous les jours à des patients présentant des symptômes dépressifs. Il convient tout d'abord pour lui d'établir un diagnostic différentiel correct et d'établir un plan de traitement de première ligne. Souvent, ce premier traitement devra être revu, modifié, complexifié afin de permettre au patient d'obtenir une amélioration symptomatique substantielle et d'arriver à la rémission symptomatique, qui devrait constituer le but de toute prise en charge.

Semaglutide (Ozempic®), nouvel analogue du GLP-1 à administration hebdomadaire destiné au traitement du diabète de type 2

Michel P. Hermans

Semaglutide (Ozempic®), a new weekly GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Semaglutide is a GLP-1 analogue recently marketed in Belgium for the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes, by weekly subcutaneous administration. Among GLP-1 receptor agonists, semaglutide, at a maintenance dose of 0.5 or 1.0 mg/week, is currently the most effective compound for reducing chronic hyperglycaemia and body weight, as monotherapy or in combination with other hypoglycaemic medications, including basal insulin. The SUSTAIN 6 study also suggests a clinical benefit at the cardiovascular level. The tolerance and safety of semaglutide are comparable to those of other GLP-1 receptor agonists currently available in Belgium.

KEY WORDS

Semaglutide, glucagon-like peptide-1, type 2 diabetes, HbA1c, body weight, cardiovascular event

Le semaglutide est un analogue du GLP-1 récemment commercialisé en Belgique pour le traitement glycémique des patients diabétiques de type 2 par administration hebdomadaire sous-cutanée. Parmi les agonistes du récepteur au GLP-1, le semaglutide, à la dose d'entretien de 0,5 ou 1,0 mg/semaine, est actuellement le composé le plus efficace pour réduire l'hyperglycémie chronique et le poids corporel en monothérapie ou en ajout à d'autres médicaments hypoglycémiantes, y compris l'insuline basale. L'étude SUSTAIN 6 suggère en outre un bénéfice clinique au niveau cardiovasculaire. La tolérance et l'innocuité du semaglutide sont comparables à celles d'autres agonistes du récepteur au GLP-1 disponibles en Belgique.

INTRODUCTION

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone incrétine sécrétée par les cellules L de l'intestin grêle. Le GLP-1, les analogues du GLP-1, et les agonistes du récepteur au GLP-1 (GLP-1R) non-analogues du GLP-1, stimulent tous la sécrétion d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon, de manière glucose-dépendante via le GLP-1R, induisant une baisse de la glycémie sans potentiel hypoglycémique intrinsèque. Outre l'effet anti-hyperglycémique, des études cliniques ont démontré que l'administration de GLP-1 ou de certains des analogues du GLP-1 peut améliorer également la satiété, réduire la sensation de faim, et diminuer les apports énergétiques, un ensemble d'effets susceptibles d'induire une diminution cliniquement significative du poids corporel. Au cours des dernières années, une série d'analogues du GLP-1 et d'autres agonistes du GLP-1R non-analogues au GLP-1 ont été commercialisés dans le but de contrôler l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 (DT2). Ces molécules sont administrées par voie sous-cutanée (SC) avec une fréquence d'administration allant de 2/jour à 1/jour, et plus récemment 1/semaine. Cet article décrit les caractéristiques principales du semaglutide, un nouvel analogue du GLP-1 agoniste du GLP-1R, à administration hebdomadaire SC, destiné au traitement du DT2 et récemment commercialisé en Belgique sous le nom d'Ozempic® (1-5). Il existe par ailleurs une forme orale de semaglutide, non encore commercialisée en Belgique, qui n'est pas l'objet du présent article (6-8).

PHARMACOLOGIE & EFFETS BIOLOGIQUES

Le liraglutide est un analogue acylé du GLP-1 qui se lie à l'albumine et qui résiste à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase 4, permettant une administration sous-cutanée (SC) quotidienne. Etant donné l'efficacité marquée du liraglutide pour traiter l'hyperglycémie dans le DT2 et diminuer le poids corporel chez des DT2 ou des obèses non-diabétiques, le semaglutide a été synthétisé de manière à pouvoir espacer l'administration chez l'homme à 1 injection SC hebdomadaire d'une molécule gardant des effets glycémiques et pondéraux marqués. Ceci a été obtenu en augmentant l'affinité pour l'albumine et en prévenant la dégradation métabolique, la liaison espacée avec un acide gras permettant d'obtenir une affinité de liaison marquée pour l'albumine. Le semaglutide a deux substitutions d'acides aminés par rapport au GLP-1 humain (Aib8, Arg34) et est acylé au niveau de la lysine 26. La demi-vie chez l'homme est de 165 h. Le semaglutide, comme le liraglutide, est un analogue de structure moléculaire très proche de celle du GLP-1 humain, de manière à reproduire les effets de l'hormone naturelle, tout en réduisant le risque d'immunogénicité (1-5).

L'ensemble des données de pharmacologie clinique et d'essais de phase 3 montre que la pharmacocinétique du semaglutide au niveau d'une population avec DT2 est hautement prévisible, avec une variabilité interindividuelle limitée qui est principalement influencée par le poids corporel (4). Le mécanisme d'action de la perte de poids induite par le semaglutide SC a été étudié dans un essai clinique croisé randomisé, à double insu vs *placebo*, d'une durée de 12 semaines à la dose hebdomadaire de 1,0 mg chez des sujets obèses. Sous semaglutide, l'apport énergétique *ad libitum* était considérablement réduit par rapport au *placebo*, avec une perte de poids substantielle attribuée également à la réduction de l'appétit, à la

diminution des fringales, à un meilleur contrôle global de la prise alimentaire, avec notamment une préférence réduite pour les aliments gras et/ou caloriques (2). Suite à l'administration SC de 0,5 mg de semaglutide, et après ajustement pour le sexe, l'âge et le poids corporel, l'exposition à cet analogue du GLP-1 en terme de pharmacocinétique des concentrations plasmatiques, et la tolérance au composé ne différaient pas entre sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère et ceux avec fonction rénale normale. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer un ajustement posologique du semaglutide SC chez les insuffisants rénaux (5).

LE PROGRAMME SUSTAIN : ÉTUDES CLINIQUES D'EFFICACITÉ ET D'INNOCUITÉ

Le programme d'études SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) est constitué d'essais cliniques comparatifs et randomisés de phase 3 concernant l'efficacité et l'innocuité de l'administration SC hebdomadaire de semaglutide par rapport à des molécules de comparaison ou un *placebo*. SUSTAIN a été réalisé chez plus de 8500 patients avec DT2 représentatifs des besoins pharmacologiques de traitement anti-hyperglycémique relatifs à différents degrés de perte de fonction β -pancréatique (11-20).

Sept études d'efficacité ont été réalisées. Il s'agissait d'essais cliniques randomisés, multicentriques, contrôlés, à groupes parallèles, au cours desquels deux doses de semaglutide SC hebdomadaire ont été évaluées (0,5 mg et 1,0 mg), à l'exception de SUSTAIN 3 et 9, où une dose unique de 1,0 mg a été utilisée. SUSTAIN 1, 2, 5 et 9 étaient des essais menés à double insu, tandis que SUSTAIN 3, 4 et 7 étaient des essais ouverts (11-15;19;20) (Figure 1 et Figure 2).

FIGURE 1. Effets glycémiques du semaglutide dans le programme SUSTAIN

(Représentation graphique utilisée en accord avec Novo Nordisk ; * : $p < 0.001$ vs comparateur)

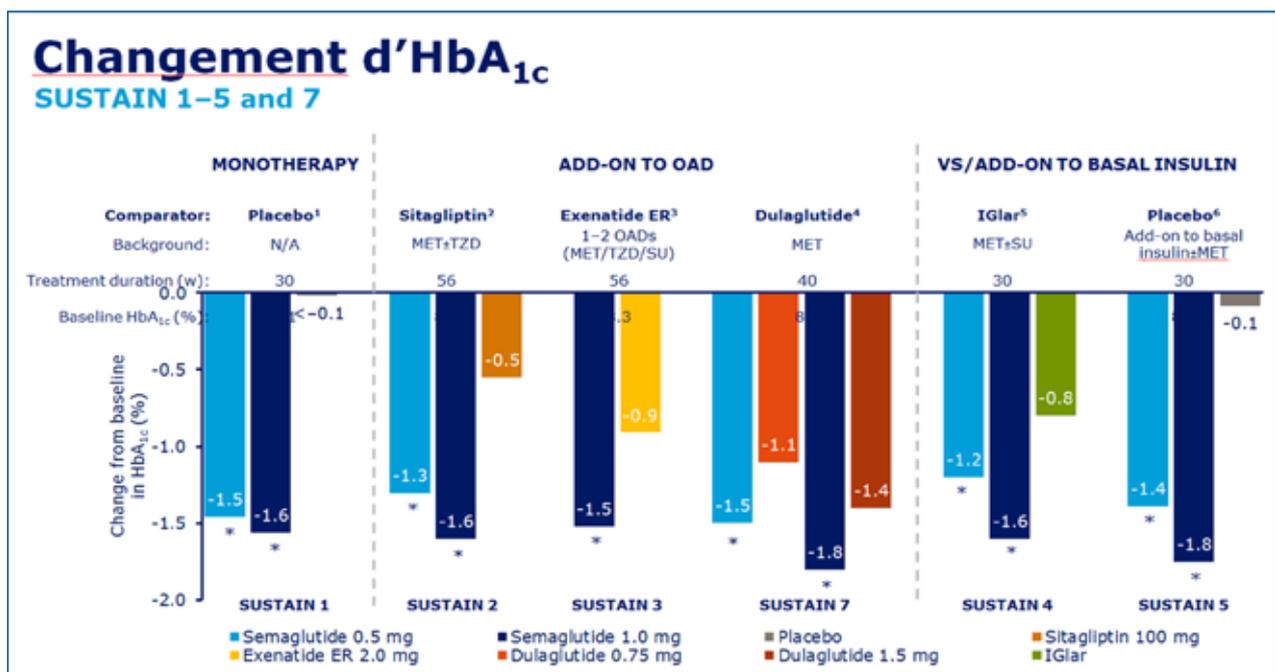
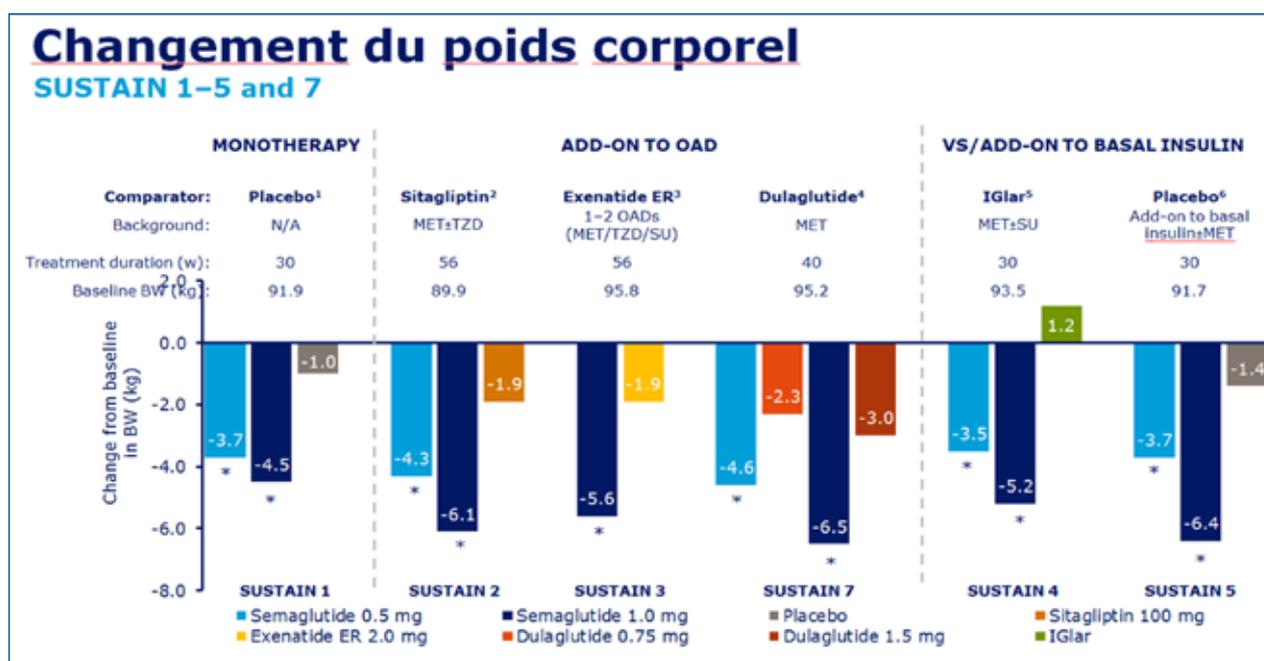


FIGURE 2. EFFETS PONDÉRAUX DU SEMAGLUTIDE DANS LE PROGRAMME SUSTAIN

(Représentation graphique utilisée en accord avec Novo Nordisk ; * : $p < 0.001$ vs comparateur)



SUSTAIN 6 était une étude prospective de sécurité cardiovasculaire (CV), non destinée à démontrer l'efficacité anti-hyperglycémique du semaglutide, mais réalisée pour établir la sécurité d'utilisation CV de cet agoniste du GLP-1R par rapport à un placebo dans une population DT2 à haut risque de survenue d'événements CV à l'inclusion (16,17).

Les études SUSTAIN 1, 5, 6 et 9 sont menées contre placebo, alors que les études SUSTAIN 2, 3, 4, 7, 8 et 10 sont des essais cliniques « au coude à coude » (head-to-head) avec des médicaments comparateurs actifs: sitagliptine (SUSTAIN 2) ; exenatide à libération prolongée (SUSTAIN 3) ; insuline glargine (SUSTAIN 4) ; dulaglutide (SUSTAIN 7) ; canagliflozine (SUSTAIN 8, non encore publiée) ; et liraglutide (SUSTAIN 10, non encore publiée).

SUSTAIN 1 a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérance d'une monothérapie par semaglutide, comparativement à un placebo, chez 387 patients DT2 naïfs de traitement pharmacologique et traités par régime et exercice. L'HbA1c moyenne en début de l'étude était de 8,05%; après 30 semaines, l'HbA1c avait significativement diminué de -1,45% sous 0,5 mg de semaglutide (différence vs placebo -1,43%; $p < 0,0001$) et de -1,55% avec 1,0 mg de semaglutide (différence vs placebo -1,53%, $p < 0,0001$). Dans SUSTAIN 1, le poids moyen en début d'étude était de 91,9 kg. Après 30 semaines, le poids avait significativement diminué : -3,73 kg sous 0,5 mg de semaglutide (différence vs placebo -2,75 kg; $p < 0,0001$) et de -4,53 kg sous 1,0 mg de semaglutide (différence vs placebo -3,56 kg; $p < 0,0001$). Dans cette étude, le semaglutide avait un profil d'innocuité semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R (11).

SUSTAIN 2 a évalué l'efficacité et l'innocuité du semaglutide par rapport à l'inhibiteur de la dipeptidyl

peptidase-4 (DPP-4) sitagliptine chez 1225 patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et/ou thiazolidinedione. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,1%. Après 56 semaines, l'HbA1c était réduite de -1,3% sous 0,5 mg de semaglutide, de -1,6% sous 1,0 mg de semaglutide, et de -0,5% sous sitagliptine (différence vs sitagliptine -0,77% sous semaglutide 0,5 mg et -1,06% sous semaglutide 1,0 mg; $p < 0,0001$ pour non-infériorité et supériorité, et pour les 2 doses de semaglutide vs sitagliptine). Dans SUSTAIN 2, le poids corporel moyen en début d'étude était de 89,5 kg; après 56 semaines, le poids a diminué de -4,3 kg sous 0,5 mg de semaglutide, de -6,1 kg sous 1,0 mg de semaglutide, et de -1,9 kg sous sitagliptine (différence vs sitagliptine -2,35 kg (semaglutide 0,5 mg) et -4,20 kg (semaglutide 1,0 mg); $p < 0,0001$ pour une supériorité des 2 doses de semaglutide vs. sitagliptine). SUSTAIN 2 montre que le semaglutide SC hebdomadaire ajouté à une mono- ou bithérapie orale est supérieur à la sitagliptine pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le poids corporel de patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine et/ou thiazolidinedione. Le profil d'innocuité était semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R (12).

SUSTAIN 3 a comparé l'efficacité et l'innocuité de 1,0 mg de semaglutide hebdomadaire par rapport à 2,0 mg d'exenatide à libération prolongée (ER; extended release) hebdomadaire chez 813 patients DT2 sous anti-diabétiques oraux. Le critère d'évaluation principal était la variation d'HbA1c après 56 semaines de traitement au coude à coude par ces 2 agonistes du GLP-1R par rapport aux valeurs en début d'étude. L'HbA1c moyenne de départ était de 8,3 %. Elle diminuait de -1,5% avec le semaglutide et de -0,9% avec l'exenatide ER (différence de traitement vs exenatide -0,62% ; $p < 0,0001$ pour non-infériorité et supériorité). Dans SUSTAIN 3, le poids corporel moyen en

début d'étude était de 95,8 kg. Une diminution pondérale de -5,6 kg était observée sous semaglutide vs -1,9 kg sous exenatide ER (différence moyenne entre ces 2 agonistes du GLP-1R: -3,78 kg en faveur du semaglutide; $p < 0,0001$). Un nombre significativement plus élevé de patients (67%) traités par semaglutide atteignaient la cible d'HbA1c $< 7,0\%$, vs 40% sous exenatide ER. Les deux molécules présentaient un profil d'innocuité similaire. Des effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquemment notés sous semaglutide (42% vs 33% sous exenatide ER), tandis que des réactions aux points d'injection SC étaient plus souvent rapportées sous exenatide ER (22% vs 1% sous semaglutide) (13).

SUSTAIN 4 a comparé l'efficacité et l'innocuité du semaglutide SC administré 1 fois par semaine (0,5 mg et 1,0 mg) par rapport à une administration quotidienne d'insuline basale glargine, en ajout à de la metformine, associée ou non à la prise de sulfonilurée, chez 1089 patients DT2 n'ayant jamais reçu auparavant d'insuline. Le critère d'évaluation principal était le changement d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude (30 semaines). Le critère d'évaluation secondaire de confirmation était la variation du poids corporel entre le début et la fin de l'étude. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,17%. Après 30 semaines de traitement au coude à coude, l'HbA1c a diminué de -1,21% sous semaglutide 0,5 mg, de -1,64% sous semaglutide 1,0 mg, et de -0,83% sous insuline glargine, soit une différence moyenne d'HbA1c (vs glargine) de -0,38% sous semaglutide 0,5 mg et de -0,81% sous semaglutide 1,0 mg ($p < 0,0001$).

Dans SUSTAIN 4, le poids corporel moyen en début d'étude était de 93,5 kg. Après 30 semaines, les patients traités par 0,5 mg et 1,0 mg de semaglutide ont présenté une diminution pondérale moyenne de -3,47 kg et -5,17 kg, respectivement, contre un gain de poids moyen de +1,15 kg chez les patients traités par glargine. Ceci représente une différence moyenne de poids en faveur du semaglutide (vs insuline glargine) de -4,62 kg (semaglutide 0,5 mg), et de -6,33 kg (semaglutide 1,0 mg) (deux $p < 0,0001$). Des hypoglycémies graves ou confirmées par glucométries ont été rapportées chez 4% des patients traités par semaglutide 0,5 mg, 6% des patients traités par semaglutide 1,0 mg, et 11% des patients traités par insuline glargine ($p = 0,0021$ pour semaglutide 0,5 mg et $p = 0,0202$ pour semaglutide 1,0 mg vs insuline glargine), la plupart des hypoglycémies rapportées dans SUSTAIN 4 survenant par ailleurs chez des patients recevant une sulfonilurée. SUSTAIN 4 montre que par rapport à l'insuline glargine administrée quotidiennement, un traitement hebdomadaire SC par semaglutide induit une réduction plus importante d'HbA1c et du poids corporel, avec moins d'épisodes hypoglycémiques, et était bien toléré, avec un profil de tolérance semblable à celui d'autres agonistes du GLP-1R. (14).

SUSTAIN 5 a évalué l'efficacité et l'innocuité du semaglutide à la dose de 0,5 mg ou 1,0 mg en complément de l'insuline basale, en ayant pour but de démontrer la supériorité

du semaglutide par rapport au placebo sur le contrôle glycémique de 397 patients DT2. Le critère principal d'évaluation était le changement du taux d'HbA1c entre le début de l'étude et après 30 semaines de traitement. Le critère d'évaluation secondaire confirmatoire était le changement du poids corporel entre le début de l'étude et la 30ème semaine. Au début de l'étude, l'HbA1c moyenne était de 8,4%. Après 30 semaines, les réductions moyennes d'HbA1c sous semaglutide 0,5 et 1,0 mg étaient de -1,4% et -1,8% par rapport à +0,1% sous placebo, soit une différence de traitement vs placebo de -1,35% et -1,75% ($p < 0,0001$ pour les 2 doses). Des épisodes d'hypoglycémie graves et/ou confirmés par glucométries ont été rapportés chez 8,3% et 10,7% des patients ayant reçu respectivement 0,5 mg et 1,0 mg de semaglutide, contre 5,3% des patients sous placebo ($p =$ non significatifs) (15).

Dans SUSTAIN 5, le poids corporel moyen a diminué sous semaglutide 0,5 et 1,0 mg par rapport au placebo, avec entre le début et la fin de traitement, des différences pondérales de -3,7 kg et -6,4 kg (semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg), vs un gain de +1,4 kg sous placebo, soit une différence de traitement de -2,31 kg et de -5,06 kg en faveur de l'agoniste du GLP-1R ($p < 0,0001$ pour les 2 doses). SUSTAIN 5 démontre que le semaglutide SC hebdomadaire permet d'obtenir un contrôle glycémique supérieur et une réduction du poids corporel comparativement au placebo chez des patients DT2 sous insuline basale. Le semaglutide était bien toléré, avec un profil d'innocuité similaire à celui d'autres agonistes du GLP-1R.

SUSTAIN 7 a comparé au coude à coude le semaglutide SC hebdomadaire (0,5 mg ou 1,0 mg) avec le dulaglutide SC hebdomadaire (0,75 mg ou 1,5 mg) chez 1201 patients DT2 à l'équilibre glycémique insuffisant sous monothérapie par metformine à dose minimale de 1,5 g/jour (ou à dose maximale tolérée) pendant ≥ 3 mois avant inclusion. Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales après 40 semaines de traitement; le critère d'évaluation secondaire de confirmation était la variation du poids corporel à la 40ème semaine. L'HbA1c en début d'étude était de 8,2%. L'HbA1c a diminué de -1,5% sous semaglutide 0,5 mg vs -1,1% sous dulaglutide 0,75 mg, soit une différence entre traitements de -0,40% en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). L'HbA1c a diminué de -1,8% sous semaglutide 1,0 mg, vs -1,4% sous dulaglutide 1,5 mg, soit une différence entre traitements de -0,41% en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$).

Dans SUSTAIN 7, le poids moyen en début d'étude était de 95,2 kg. Il a diminué de -4,6 kg sous semaglutide 0,5 mg vs -2,3 kg sous dulaglutide 0,75 mg, soit une différence entre traitements de -2,26 kg en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). Le poids a diminué de -6,5 kg sous semaglutide 1,0 mg contre -3,0 kg sous dulaglutide 1,5 mg, soit une différence entre traitements de -3,55 kg en faveur du semaglutide ($p < 0,0001$). Les troubles gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus fréquemment signalés, rapportés chez 43% des patients sous semaglutide 0,5 mg, 44% des patients sous

semaglutide 1,0 mg, 33% des patients sous dulaglutide 0,75 mg, et 48% des patients sous dulaglutide 1,5 mg. SUSTAIN 7 démontre la supériorité du semaglutide pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le poids corporel chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine, avec une incidence de troubles gastro-intestinaux semblable entre les doses élevées des 2 molécules, et moindre pour la dose faible de dulaglutide. Le profil d'innocuité global était semblable entre le semaglutide et le dulaglutide (19).

SUSTAIN 9 a étudié chez 302 patients DT2 insuffisamment contrôlés l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de 1,0 mg de semaglutide à un traitement par inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2i), ce dernier en monothérapie, ou associé à une sulfonylurée (13% des patients) et/ou à de la metformine à la dose de ≥ 1500 mg/jour ou à dose maximale tolérée (72% des patients). Le semaglutide était administré à posologie initialement progressive (4 semaines à 0,25 mg, suivies de 4 semaines à 0,5 mg), jusqu'à la dose d'entretien (1,0 mg). Le critère d'évaluation principal était le changement du taux d'HbA1c entre le début de l'étude et après 30 semaines, et le critère secondaire confirmatoire était le changement du poids au cours de la même période.

Pour l'ensemble de la cohorte de SUSTAIN 9, l'HbA1c en début d'étude était de 8,0%, et le poids de 91,7 kg. Les patients ayant reçu du semaglutide ont présenté des réductions plus importantes d'HbA1c (différence de traitement -1,42 %) et du poids corporel (différence de traitement -3,81 kg) que ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). 69,3% des patients ont rapporté des effets indésirables avec le semaglutide contre 60,3% sous placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents (37,3% sous semaglutide contre 13,2% sous placebo). SUSTAIN 9 démontre que l'ajout de 1,0 mg de semaglutide à un traitement comprenant un SGLT-2i est généralement bien toléré, améliore nettement le contrôle glycémique, et réduit considérablement le poids corporel chez des patients DT2 mal contrôlés (20).

Les résultats des études **SUSTAIN 8** et **SUSTAIN 10**, dans lesquelles le semaglutide est comparé au coude à coude avec la canagliflozine et le liraglutide, respectivement, ne sont pas encore publiés.

SÉCURITÉ ET EFFETS CARDIOVASCULAIRES À LONG TERME

SUSTAIN 6 est une étude prospective randomisée destinée à établir l'innocuité cardiovasculaire à long terme du semaglutide administré par voie SC 1 fois/semaine chez 3297 patients DT2 à haut risque CV recevant un traitement habituel standard pour leur diabète, effectué en pré-approbation à la commercialisation. Cet essai clinique s'inscrit dans le cadre de la directive réglementaire de la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique, exigeant d'établir prospectivement l'innocuité CV des nouveaux traitements hypoglycémisants chez des patients avec DT2, afin d'exclure la possibilité d'un risque CV excessif,

qui se traduirait par une survenue accrue d'événements CV graves, cette dernière habituellement évaluée par le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement constitutif d'un critère d'évaluation composite (mortalité CV, infarctus myocardique non-fatal, accident cérébro-vasculaire nonfatal), par comparaison à un traitement comparateur, habituellement un placebo. SUSTAIN 6 n'avait pas de durée pré-déterminée maximale de traitement par 0,5 mg ou 1,0 mg de semaglutide SC hebdomadaire, la durée étant à la fois à caractère événementiel et temporel, chaque patient devant participer à l'essai pendant au minimum 2 ans. La durée d'étude était co-conditionnée par la survenue d'un nombre suffisant d'événements CV permettant une inférence statistique valide sur la sécurité CV. En raison du critère temporel, le nombre final d'événements primaires observés ($n=254$) a été beaucoup plus élevé que le nombre d'événements primaires prévus ($n=122$) (16;17).

Au début de l'étude, 2735 des patients (83,0 %) avaient une histoire avérée de maladie CV, une maladie rénale chronique, ou les deux. 60,7% des patients étaient de sexe masculin; 41,5% avaient des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC); et 76,8 % avaient une maladie CV présente à l'inclusion. L'HbA1c moyenne en début d'étude était de 8,7%. Le critère d'évaluation principal de SUSTAIN 6 était un composite de 1ère occurrence de décès CV, d'infarctus du myocarde non-fatal ou d'AVC non-fatal. Au cours d'un suivi médian de 2,1 années, un événement CV est survenu chez 6,6% des patients sous semaglutide, contre 8,9% sous placebo (rapport de risque 0,74; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,58 à 0,95; $p < 0,001$ pour non-infériorité ; et $p = 0,02$ pour supériorité en *post hoc*).

Concernant les événements spécifiques, un infarctus du myocarde non-fatal est survenu chez 2,9% des patients sous semaglutide, vs 3,9% sous placebo (rapport de risque 0,74 ; IC 95%, 0,51 à 1,08; $p = 0,12$); et un AVC non-fatal est survenu chez 1,6% des patients sous semaglutide, vs 2,7% sous placebo (rapport de risque 0,61 ; IC 95%, 0,38 à 0,99; $p = 0,04$). Le taux de décès CV était semblable dans les 2 groupes. Une néphropathie incidente ou en aggravation était moins souvent observée sous semaglutide, tandis que des manifestations de rétinopathie (hémorragie vitreuse, cécité, besoin d'un agent intra-vitréen ou photo-coagulation) survenaient plus souvent sous semaglutide (rapport de risque 1,76 ; IC à 95%, 1,11 à 2,78; $p = 0,02$). Il y avait moins d'effets indésirables graves rapportés sous semaglutide, tandis que davantage de patients sous semaglutide interrompaient leur traitement en raison d'effets indésirables, généralement d'ordre gastro-intestinal.

L'étude prospective SUSTAIN 6 montre que chez des patients DT2 à risque CV élevé à l'inclusion, le taux de mortalité CV, d'infarctus du myocarde non-fatal, ou d'AVC non-fatal diminue significativement suite à l'administration hebdomadaire de 0,5 mg ou 1,0 mg de semaglutide par rapport à un placebo, confirmant la non-infériorité en évaluation initiale et la supériorité en analyse *post hoc* du semaglutide en matière de sécurité CV (16-18). Dans une analyse *post hoc* de SUSTAIN 6, le semaglutide

diminuait en effet le risque de survenue d'événements CV majeurs chez tous les sujets inclus dans l'étude par rapport au placebo, indifféremment du sexe, de l'âge ou du profil de risque CV à l'inclusion (16;17). La réduction d'événements CV et la cinétique de réduction rapide et croissante de survenue de 1ers événements CV sous cet agoniste du GLP-1R est d'une magnitude relative et absolue telle qu'elle suggère un bénéfice clinique évident au plan macro-macrovasculaire et pléiotropique à l'effet glycémique et pondéral chez des patients DT2 à haut risque CV.

Les données concernant la rétinopathie pour l'ensemble du programme SUSTAIN ont été évaluées, et une analyse *post hoc* de SUSTAIN 6 a été effectuée portant notamment sur l'étude de sous-groupes, visant à caractériser les patients à risque de rétinopathie incidente. Une analyse de médiation a utilisé comme co-variable le changement précoce d'HbA1c entre l'inclusion et la 16ème semaine sous semaglutide (ou placebo), pour examiner le rôle de l'ampleur et de la rapidité de la réduction glycémique comme facteur favorisant de rétinopathie. Il n'y avait pas de déséquilibre numérique dans les effets indésirables rétinien dans les études SUSTAIN 1 à 5. La majorité des effets indésirables rétinien dans SUSTAIN 6 coïncidaient avec l'ampleur et la rapidité de la réduction de l'HbA1c induites par le semaglutide dans la phase initiale de l'étude, chez un petit sous-groupe de patients caractérisés par une rétinopathie pré-existante, un mauvais contrôle glycémique, et sous insuline à l'inclusion. Cette analyse suggère que l'apparition, peu fréquente, d'une aggravation précoce d'une rétinopathie préexistante ressemble à l'aggravation, connue de longue date, liée à l'amélioration (trop) rapide et marquée du contrôle glycémique suite à l'introduction d'insuline chez des diabétiques mal contrôlés. Ceci justifie une attitude prudente en ce qui concerne l'aggravation potentielle d'une rétinopathie préexistante sous semaglutide chez des patients traités par insuline et mal contrôlés, et l'opportunité de disposer d'un examen récent du fond d'œil chez ce type de patient (17).

ASPECTS PRATIQUES

L'indication thérapeutique du semaglutide SC est le traitement de l'hyperglycémie d'adultes DT2 insuffisamment contrôlés, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, soit en monothérapie (quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications), soit en association avec d'autres médicaments destinés au traitement glycémique du diabète.

Le semaglutide est disponible sous forme de solution injectable, dans des stylos pré-remplis (Ozempic®), fournis avec 4 embouts NovoFine Plus pour l'injection SC. Trois dosages sont disponibles: 0,25 mg, 0,5 mg, et 1,0 mg. Chaque stylo contient 4 doses de semaglutide, à raison d'une dose hebdomadaire SC, soit 28 jours de traitement par stylo. La dose de 0,25 mg/semaine correspond à la dose d'initiation pour les patients naïfs au semaglutide. Après 4 semaines, cette dose est portée à la dose d'entretien de 0,5 mg/semaine. Au besoin, après une nouvelle période d'au moins 4 semaines, cette dose de 0,5 mg/semaine peut être portée à une dose d'entretien de 1,0 mg/semaine, qui correspond à la dose maximale d'Ozempic® administrable.

Concernant les sujets âgés, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. Dans l'insuffisance rénale, aucun ajustement de dose n'est nécessaire dans l'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Le semaglutide n'est pas recommandé dans l'insuffisance rénale terminale. Aucun ajustement de dose n'est requis dans l'insuffisance hépatique. La sécurité et l'efficacité du semaglutide n'est pas connue chez les patients <18 ans. L'utilisation d'agonistes du GLP-1R peut occasionner des réactions indésirables, habituellement gastro-intestinales, souvent en début de traitement, justifiant la titration progressive par paliers d'au moins 4 semaines vers les doses d'entretien de 0,5 mg et 1,0 mg.

Lorsqu'Ozempic® est ajouté à un traitement pré-existant par sulfamidé hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamidé ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Les données des études au coude à coude du programme SUSTAIN et une étude de modélisation récente de la relation exposition-réponse montre que chez des patients déjà traités par agonistes du GLP-1R (liraglutide, dulaglutide ou exenatide à libération prolongée), leur remplacement par le semaglutide SC à administration hebdomadaire est susceptible d'induire une réduction supplémentaire d'HbA1c et du poids corporel. Lors d'une telle transition, une légère détérioration initiale du contrôle glycémique est attendue durant la phase de titration par Ozempic® 0,25 mg. Ceci peut être évité en démarrant, chez ce type de patients déjà traités par des doses d'entretien d'autres agonistes du GLP-1R, le traitement par Ozempic® à la dose de 0,5 mg (4).

Suite aux récents changements des conditions de remboursement en Belgique des traitements hypoglycémiant, Ozempic® est remboursé, depuis le 1er juillet 2019, en catégorie A pour les patients DT2 qui, au moment de la 1ère demande, sont insuffisamment contrôlés (HbA1c >7.5%), avec un indice de masse corporel (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dès le stade de bithérapie avec metformine, et également en combinaison avec l'insuline.

RÉFÉRENCES

1. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K *et al.* Discovery of the once-weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58:7370-80.
2. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1242-1251
3. Fonseca VA, Capehorn MS, Garg SK, Jódar Gimeno E, Hansen OH, Holst AG, *et al.* Reductions in insulin resistance are mediated primarily via weight loss in subjects with type 2 diabetes on semaglutide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 2. pii: jc.2018-02685. doi: 10.1210/jc.2018-02685.
4. Overgaard RV, Delff PH, Petri KCC, Anderson TW, Flint A, Ingwersen SH. Population pharmacokinetics of semaglutide for type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2019 Apr;10(2):649-662.
5. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Karsbøl JD, Lasseter K. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:1381-1390.
6. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:1571-1580.
7. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, *et al.* Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:499-508.
8. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, *et al*; PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2019.2942.
9. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, Unger J, Hansen OKH, Zacho J, Woo V. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2426-2434.
10. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, *et al.* Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab.* 2019 Jan 4. pii: S1262-3636(18)30222-2. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001.
11. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:251-260.
12. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:341-354.
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-266.
14. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:355-366.

15. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, *et al.* Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2291-2301.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
17. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, *et al.* Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:73.
18. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, *et al.* Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:889-897.
19. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275-286.
20. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, *et al.* Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:356-367.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Défis et rôle des hôpitaux académiques dans les années à venir

Marc Decramer¹

Future challenges for academic hospitals

Despite the sustained discussions and consultations of these recent years about hospital networks and the role of different hospitals, still much ambiguity exists as to the role of academic hospitals. This analysis puts innovation in medicine forward as the primary mission of these hospitals. Academic hospitals currently face a multitude of challenges, such as the lack of financial resources for academic missions and the concentration of complex and rare diseases, to only name the most important ones.

KEY WORDS

Challenges, roles, academic hospitals

Bien qu'au cours de ces dernières années des discussions et concertations soutenues au sujet des réseaux hospitaliers et du rôle des différents types d'hôpitaux aient eu lieu, il existe encore beaucoup d'équivoques quant au rôle des hôpitaux académiques. La présente analyse avance l'innovation en médecine en tant que mission primordiale de ces hôpitaux. Actuellement les hôpitaux académiques sont confrontés à une multitude de défis, tels que le manque de moyens financiers pour les missions académiques et de regroupement des pathologies complexes et rares, pour citer les plus importants.

INTRODUCTION

Lors du mandat du gouvernement Michel I, l'organisation de l'ensemble des hôpitaux, initiée par Mme De Block, ministre des Affaires Sociales et de la Santé, a fait l'objet d'intenses négociations et discussions. Celles-ci ont abouti à une nouvelle loi sur les réseaux hospitaliers (loi du 14 février 2019 modifiant la loi sur les hôpitaux du 10 juillet 2008). Lors de ces discussions, le rôle des hôpitaux académiques n'a pas du tout été évoqué, alors que ceux-ci devraient occuper une place primordiale dans le secteur hospitalier de notre pays. C'est pourquoi je vais tenter d'analyser les défis de ces hôpitaux dans le présent essai afin d'en définir le rôle. J'aborderai tout d'abord la situation des soins de santé, pour arriver ensuite à la situation des hôpitaux universitaires.

SITUATION DES SOINS DE SANTÉ

Les coûts des soins de santé ont considérablement augmenté ces dernières décennies dans tous les pays de l'OCDE (Organisation de Collaboration et Développement Economique) (1). En Belgique, ils représentaient 10% du Produit National Brut (PNB) en 2016, alors que la moyenne de l'OCDE atteignait 9,3% du PNB. Bien qu'ils dépassaient la moyenne de l'OCDE, ils restaient toutefois clairement inférieurs aux coûts de la France et de l'Allemagne, qui représentaient 11,5% et 11,1% du PNB, respectivement. Aux Etats-Unis ces coûts atteignaient 17,2% du BNP, alors qu'une grande proportion de la population ne bénéficiait pas d'une assurance maladie et n'avait donc pas accès aux soins de santé auxquels elle pourrait prétendre. L'augmentation des coûts des soins de santé a été énorme dans les pays de l'OCDE. Par exemple, en Belgique, les dépenses sont passées de 3,4 % du PNB en 1970 à 10,5% à l'heure actuelle. Cette croissance de plus de 200% en Belgique, est parmi la plus élevée au monde.

Les causes de cette augmentation sont multiples. On peut citer le vieillissement de la population, l'évolution médicale et technologique, l'explosion des sciences biomédicales, l'évolution sociétale qui a complètement changé les attentes vis à vis de la médecine et qui a énormément stimulé la consommation médicale des clients. Il est clair que cette évolution n'est pas finie. Dans les décennies à venir on s'attend à des changements profonds dans la pratique de la médecine dus, par exemple, au développement de l'intelligence artificielle et à la robotique (2,3), ainsi qu'à l'utilisation et le développement de la télémédecine (4).

En Belgique, il y a environ un hôpital par 100.000 habitants, ce qui dépasse nettement la moyenne OCDE d'un hôpital par 250.000 habitants. Il y a donc un surplus d'hôpitaux dans notre pays, confirmé par le surplus de lits hospitaliers et notamment illustré par la différence entre les lits agréés et les lits justifiés, atteignant une valeur de 15 à 20% (5). Une diminution du nombre de lits hospitaliers s'impose. Celle-ci pourrait être réalisée par une reconversion des lits aigus en lits G (gériatrie) ou SP (réadaptation), le développement de soins ambulatoires et transmuraux et le renforcement des soins de première ligne et des soins en communauté.

LA SITUATION DES HÔPITAUX ACADÉMIQUES

QU'EST-CE QU'UN HÔPITAL ACADÉMIQUE ?

Selon la loi sur les hôpitaux du 10 juillet 2008, c'est un hôpital qui remplit les conditions définies en ce qui concerne les soins des patients, l'enseignement clinique, la recherche scientifique appliquée, le développement de nouvelles technologies et l'évaluation des activités médicales. Mon opinion est qu'un hôpital académique est avant tout un hôpital qui fournit des soins de haute qualité, mais surtout des soins innovateurs, dans un environnement universitaire de recherche de pointe et d'enseignement d'excellence. C'est donc le rôle de ces hôpitaux de développer des nouveaux traitements, de nouvelles méthodes diagnostiques, de nouveaux modèles afin de procurer des soins etc....

EST-CE QU'IL Y A TROP D'HÔPITAUX ACADÉMIQUES EN BELGIQUE ?

Bien que cette opinion soit souvent avancée, l'étude Antares démontre qu'il y a un hôpital universitaire pour 1,6 million d'habitants en Belgique, ce qui correspond tout à fait aux données rapportées au Canada, Danemark, Espagne, Suède et Suisse (6). Seuls la France, l'Allemagne et les Pays-Bas ont un rapport s'élevant à plus de deux millions d'habitants par hôpital universitaire. Par conséquent, le nombre d'habitants par hôpital universitaire en Belgique est comparable à celui des autres pays européens.

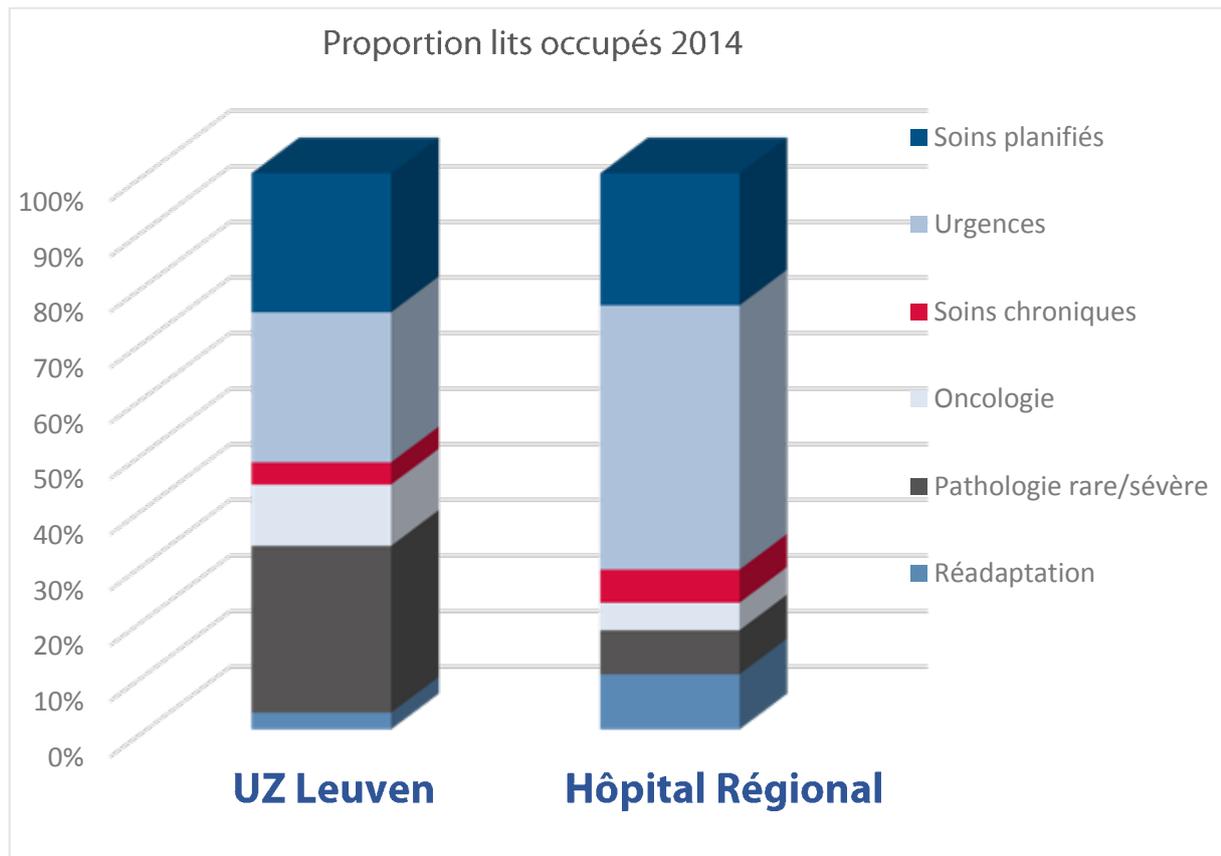
Actuellement, les hôpitaux académiques dans notre pays se trouvent confrontés à plusieurs défis importants, tels que le manque de financement pour les tâches spécifiquement universitaires et pour les soins complexes, la fragmentation du pouvoir de décision entre le gouvernement fédéral,

régional et communautaire, l'obligation d'avoir au moins 70% de médecins salariés, l'absence de consensus sur le rôle des hôpitaux universitaires, l'absence de centralisation des pathologies rares et sévères, la compétition avec les hôpitaux privés, la formation des réseaux, la difficulté d'attirer les meilleurs talents et l'évolution biomédicale et technologique phénoménale qui rend l'environnement universitaire très compétitif.

Voici quelques exemples spécifiques pour illustrer ces défis. Les hôpitaux universitaires en Belgique reçoivent comme financement pour les tâches académiques (c'est-à-dire la recherche, l'enseignement, l'innovation et les soins complexes) à peu près 4,6 % de leur chiffre d'affaire, ce qui est nettement inférieur comparé aux 34% des Pays-Bas, 20% en Allemagne et en Suisse, 9% en Espagne, France et Suède et 6% au Québec et au Danemark (6). Ceci n'a pas empêché notre ministre actuelle d'encore diminuer ce montant ! Malgré cela, les hôpitaux académiques en Belgique remplissent remarquablement bien leur rôle. Une analyse de l'hôpital universitaire de Leuven (UZ Leuven), basée sur les données du Résumé Hospitalier Minimum, en regroupant tous les DRG (*Disease-Related Groups*) sur six grands thèmes (soins planifiés, urgences, soins chroniques, oncologie, pathologie rare et sévère, et réadaptation) montre des différences frappantes en comparaison avec plusieurs hôpitaux régionaux. Dans les hôpitaux régionaux, environ 50% des patients furent admis via les urgences contre 25% à l'UZ Leuven. Il y avait moins de soins chroniques et de réadaptation à UZ Leuven, mais trois fois plus de soins oncologiques et cinq fois plus de pathologies rares et sévères. Ces données illustrent bien le fait que les hôpitaux universitaires semblent remplir leur rôle de façon adéquate, en se concentrant sur les pathologies qui sont classiquement considérées comme « universitaires ».

Une autre défaillance de notre système hospitalier est sans aucun doute le manque de regroupement des soins complexes. L'analyse d'AIM de 2014 (7) a révélé qu'en 2012, 498 oesophagectomies ont été réalisées dans 68 hôpitaux, ce qui revient à une valeur médiane de 4 oesophagectomies par hôpital. Comparé aux Pays-Bas où il existe pour les oesophagectomies un seuil minimal de 20 interventions par année et par centre, seuls 3 hôpitaux dans notre pays dépassaient ce seuil minimal en 2012 ! Un autre exemple du manque de regroupement des soins complexes concerne l'organisation de la traumatologie lourde dans notre pays. En Angleterre, suite à un audit qui démontrait une mortalité trop élevée de la traumatologie lourde, les autorités ont procédé à une réorganisation afin de concentrer la traumatologie lourde dans douze centres pour tout le pays. Douze centres pour 55 millions d'habitants en Angleterre, ce qui signifie 4,6 millions d'habitants par centre. Au niveau de la Belgique, cela équivaldrait à seulement deux centres pour notre pays, alors qu'actuellement chaque hôpital a l'ambition d'être un centre de traumatologie.

FIGURE 1. Proportion des lits occupés selon 6 grands thèmes, définis comme soins planifiés, urgences, soins chroniques, oncologie, pathologie rare/sévère et réadaptation à l'UZ Leuven (à gauche) et dans un hôpital régional représentatif (à droite)



En général, dans notre pays tous les hôpitaux nourrissent les mêmes ambitions, qu'ils soient petits ou grands. Une meilleure répartition des tâches entre les hôpitaux semble impérative, mais requiert plus qu'une simple loi sur la formation des réseaux. En effet, il est primordial que les autorités prennent leurs responsabilités en attribuant des tâches spécifiques à chaque hôpital.

En ce qui concerne les hôpitaux universitaires, je définirais les activités suivantes comme étant spécifiquement universitaires : les transplantations, les maladies

génétiques, la chirurgie fœtale, les interventions majeures chez le nouveau-né, l'oncologie pédiatrique, les brûlures sévères, la chirurgie cardiaque complexe, la chirurgie requérant des hauts-volumes comme c'est le cas pour les pancréatectomies et les oesophagectomies, la neurochirurgie complexe et les maladies rares et complexes. Évidemment, une fraction de la pathologie régionale leur est nécessaire pour assurer l'enseignement des jeunes médecins, mais ceci ne représente pas leurs tâches et vocation premières.

RÉFÉRENCES

1. OCED. Health expenditure and financing statistics. www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm
2. Luneburg JJM. Context-aware design and motion planning for autonomous service robots (PhD thesis). Eindhoven, Technische Universiteit Eindhoven 2015.
3. Topalovic M, Das N, Burgel PR *et al.* Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests ». *Eur Respir J.* 2019; 53 : 1801660.
4. Heinzelman PJ, Lugn NE, and Kvedar JC. Telemedicine in the future. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2005.
5. Capacité hospitalière nécessaire en 2025 et critères de la maîtrise de l'offre pour la chirurgie pour la chirurgie oncologique complexe, la radiothérapie et la maternité. Rapport KCE 289B, 2017.
6. Antares rapport sur les hôpitaux académiques en Belgique, 2014.
7. Conférence de presse IMA-AIM 2014. Nous avons besoin d'une concentration des compétences en matière d'affection graves et complexes.

AFFILIATIONS

- ¹ Professeur ordinaire émérite - Administrateur délégué honoraire - UZ Leuven et Katholieke Universiteit Leuven- Gestionnaire de "Mind over Matter Consulting"

CORRESPONDANCE

Pr. MARC DECRAMER

Mind over Matter Consulting bvba

Werkmanstraat 2 Bus 401

B-3000 Leuven

Belgique

marc.decramer@mindovermatter.be

Modèle de Co-management en réadaptation gériatrique : 10 ans d'expérience

Julie Paul¹, Amaya Lopez-Sierra¹, Sara Palumbo², Pascale Cornette³, Patricia Dessart²

Model of co-management in geriatric rehabilitation: a 10-year experience

Many geriatric patients are discharged from acute hospitalization, exhibiting functional decline. This acute functional decline constitutes a reason for the patient to be considered for an admission to the rehabilitation ward. The inpatient rehabilitation process is particularly challenging for these complex patients. This process requires medical skills to be able to manage the medical complications in relation with co-morbidities, along with geriatric skills to be able to cope with various geriatric syndromes (polymedication, denutrition, cognitive disorder, and falls). Finally, some know-how in rehabilitation medicine is also required to be able to supervise a specific rehabilitation process (weight bearing and resistance exercises, dysphagia, incontinence rehabilitation, or orthotics and prosthesis).

A co-management model associating a geriatrician and physical medicine specialists is a possible approach to address this complex issue. In this paper, we further describe this co-management model, along with our particular experience at Valida hospital in this field.

KEY WORDS

Co-management, rehabilitation, geriatrics

De nombreux patients gériatriques se retrouvent en déclin fonctionnel en fin d'hospitalisation aiguë. Ce déclin fonctionnel aigu est une indication de prise en charge en service de réadaptation. La rééducation de ces patients nécessite à la fois des compétences internistiques pour la gestion des complications médicales consécutives aux nombreuses comorbidités ainsi que des compétences gériatriques pour la prise en charge des syndromes gériatriques : polymédication, dénutrition, troubles cognitifs, chutes. Enfin, une expertise en médecine rééducative est indispensable pour coordonner un programme de rééducation spécifique (travail analytique et en résistance, dysphagie, rééducation périnéale, appareillage).

Le modèle de co-management entre un gériatre et un médecin spécialiste en médecine physique et rééducation (MPR) est une solution pour répondre à cette prise en charge complexe. Cet article décrit ce qu'est un modèle.

Que savons-nous à ce propos ?

- Si le déclin fonctionnel est aigu, les patients âgés, même fragiles et/ou cognitivement altérés, avec une importante comorbidité, bénéficient d'une prise en charge réadaptive.

Que nous apporte cet article ?

- Une prise en charge de co-management entre un gériatre et un médecin de médecine physique et réadaptation (MPR) est un des moyens pour prendre en charge à la fois les problèmes médicaux, l'évaluation gériatrique standardisée et le processus rééducatif des patients âgés. La rééducation du patient âgé a des caractéristiques propres qui la distinguent d'une rééducation classique.

What is already known about the topic?

- If the functional impairment is acute, elderly patients who are either frail or suffer from cognitive decline and significant comorbidities are likely to benefit from a rehabilitation therapy.

What does this article bring up for us?

- Using co-management geriatric-rehabilitation medicine is a means of facing important challenges, such as taking simultaneously care of medical problems, comprehensive geriatric assessments, and rehabilitation therapy in elderly patients. The rehabilitation of an elderly patient exhibits proper characteristics that differ from those of a classic rehabilitation.

INTRODUCTION

L'hyper-spécialisation des acteurs de la santé est une conséquence quasi inévitable des énormes progrès récents en médecine et de la complexité du monde qui nous entoure. Dans ce contexte il est indispensable que les soignants développent des stratégies d'entraide et de collaboration structurées qui permettent l'addition (et non la compétition) des savoirs. Le co-management est une des façons de mutualiser nos compétences.

LE PATIENT ÂGÉ ET LA RÉÉDUCATION

Parmi les patients gériatriques, le déclin fonctionnel à la fin d'une hospitalisation est un évènement fréquent, quel que soit le motif d'hospitalisation, avec en moyenne un déclin de 20 à 60% dans leur score à l'échelle de KATZ mesurant les activités de la vie journalière (AVJ) (1). C'est ce déclin fonctionnel, en phase aiguë, dans le service hospitalier, qui justifie le plus souvent la demande de transfert vers un service de réadaptation.

La rééducation des patients âgés dans des services spécifiques, supervisés par un gériatre, est plus efficace que dans un service de rééducation standard (2). Cette supériorité se marque dans les "outcomes" tels que le statut fonctionnel, l'institutionnalisation ou la mortalité.

Pour ces patients plus fragilisés, le processus rééducatif est plus lent et la récupération de l'indépendance fonctionnelle bien présente, même si elle est moins importante que pour des patients plus jeunes ou exempts de pathologies annexes.

Enfin, la rééducation physique demandant un supplément d'énergie, il est indispensable que ces patients, souvent initialement dénutris, soient encadrés de façon très active sur le plan nutritionnel (3,4), un domaine dont les gériatres sont coutumiers.

Il n'y a pas beaucoup d'évidences -EBM- en rééducation gériatrique, mais de manière générale, le processus rééducatif est comparable à celui du sujet plus jeune, tout en comportant quelques particularités. Voici quelques points importants.

- La nécessité d'effectuer un bilan de départ afin d'établir des objectifs à court, moyen et long terme. De nombreuses échelles d'évaluation sont utilisées tant pour les aspects analytiques (mesure de force, d'amplitudes, de spasticité, ...) que fonctionnels. Par contre, le choix des échelles d'évaluation tiendra compte de la fatigabilité du patient gériatrique. On privilégiera des échelles brèves, rapides mais néanmoins validées.
- Les objectifs de départ seront revus, à la baisse comme à la hausse, en fonction de l'évolution du patient. Des compromis seront faits en fonction, par exemple, des limitations cardio-respiratoires. Il est en effet parfois plus efficace de permettre au patient de garder son énergie pour gagner en autonomie dans ses déplacements, en renonçant à l'autonomie complète pour la toilette et l'habillement par exemple.

- L'importance d'une rééducation par un travail analytique de renforcement musculaire d'intensité modérée à élevée, chez ces patients dont le muscle est appauvri en fibres de type II, dites rapides, et dont la masse musculaire est réduite. Ce type de travail est en effet plus efficace sur le pronostic fonctionnel qu'un travail léger (5-7).
- Tous les équipements utiles à la rééducation adulte sont transposables à la rééducation gériatrique, par exemple : les aides techniques permettant le training de la marche (lite gait,...), la rééducation en piscine, l'appareillage (relevateurs, corsets, prothèses).
- Le travail individuel ou en groupe n'a pas montré de différence significative sur l'avenir fonctionnel (6).
- L'utilisation de jeux vidéo serait un outil efficace dans la progression fonctionnelle (8). L'utilisation pratique de ces outils reste néanmoins un défi par rapport au temps de rééducation disponible.
- La mise en situation au domicile, sous forme de visite avec l'ergothérapeute, prend une dimension particulière à cet âge. Toute adaptation à un nouvel environnement est difficile et l'environnement familial permet d'optimiser les acquis.

Au-delà de la locomotion, la rééducation interviendra également dans des domaines spécifiques, plus particulièrement rencontrés chez le patient âgé tels que la rééducation logopédique de la dysphagie, la rééducation à la continence ou l'éducation du patient au cathétérisme intermittent dans le cas de rétention vésicale chronique, la prévention des rétractions par un appareillage précoce et le traitement, si nécessaire, par des injections de toxines botuliniques.

LE CO-MANAGEMENT

Par définition, le co-management en pratique médicale est le partage de responsabilités entre deux médecins de spécialités différentes dans le suivi hospitalier d'un patient répondant à certains critères.

Il existe plusieurs modèles de co-management en gériatrie: soit un des deux médecins est le médecin "principal" et l'autre, le médecin consultant; soit il y a une responsabilité partagée réelle (9). La pratique du co-management est fréquente en orthopédie et il a été montré qu'elle améliore les "outcomes" tels que la mortalité, la durée de séjour ou le temps d'attente de la chirurgie (9,10). Les équipes de liaison gériatrique, ou équipes mobiles, proposent un type de co-management sous forme de recommandations dans les différents services non-gériatriques (11). Il est difficile de savoir exactement quel modèle est le plus bénéfique. Probablement qu'il n'existe pas de "one size fits all" pour réussir un tel projet, chacun doit construire son modèle en fonction de la culture de l'hôpital, de l'organisation pratique de l'hôpital, des moyens disponibles et des compétences respectives des différents médecins impliqués (12).

EN PRATIQUE L'EXPÉRIENCE DU CO-MANAGEMENT G-MPR À VALIDA

LE CADRE ORGANISATIONNEL

Le Centre Hospitalier Valida est un hôpital qui dédie l'entièreté de son activité hospitalière à la rééducation. Il est constitué de deux services, celui de réadaptation gériatrique (98 lits) et de MPR (89 lits).

Le Service de Gériatrie accueille des patients âgés fragiles nécessitant des soins spécifiques dans un service de prise en charge multidisciplinaire tel que décrit dans l'Arrêté Royal (AR) sur le programme de soins pour le patient gériatrique (13): assistant social, diététicien, ergothérapeute, gériatre, infirmier, kinésithérapeute, logopède, médecin généraliste, médecin de médecine physique, neuropsychologue, psychologue. En fonction des besoins, les soignants collaborent également avec une équipe multidisciplinaire élargie (coordination de soins, prothésiste, aide professionnelle à domicile, aidant proche) Une réunion multidisciplinaire est organisée chaque semaine avec tous les membres de l'équipe afin de faire le point sur l'évolution de chaque patient et de s'assurer que l'équipe travaille de concert sur les projets à court et à long terme. Un rapport multidisciplinaire commun est rédigé à la sortie.

LE CO-MANAGEMENT

Depuis dix ans, le Centre Hospitalier Valida a développé, en parallèle, une activité de rééducation gériatrique et une activité de rééducation neuro-locomotrice. Dès le départ, des collaborations se sont construites entre le service de médecine physique et celui de rééducation gériatrique.

Les gériatres, qui n'ont pas de formation en médecine rééducative, ont besoin de l'expertise d'un spécialiste dans ce domaine. À l'inverse les MPR se trouvent parfois en difficulté avec des patients polyopathologiques requérant des soins internistiques et gériatriques complexes.

D'une collaboration ponctuelle s'est progressivement développé un réel projet de co-managment dont le modèle est celui d'un médecin "principal", un gériatre et un médecin "consultant", le MPR qui effectue un tour de salle régulier.

DESCRIPTION DU PROCESSUS DE CO-MANAGEMENT

Dans un étage de 24 lits de réadaptation gériatrique le staff médical se répartit comme suit:

un gériatre (4/10ème) qui assume la supervision et la responsabilité des hospitalisations ainsi que la coordination de l'étage; un généraliste (8/10ème) qui assure le suivi quotidien des patients; un MPR (1/10ème) qui gère les prescriptions et la supervision du travail des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes, est présent à la réunion multidisciplinaire et fait un tour de salle par semaine avec le gériatre et le généraliste.

DESCRIPTION DE LA POPULATION ET ISSUES OBSERVÉES

En 2017, 734 patients ont été hospitalisés au service de rééducation gériatrique. Leur moyenne d'âge était de 84 ans et leur durée de séjour était de 42,2 jours (moyenne).

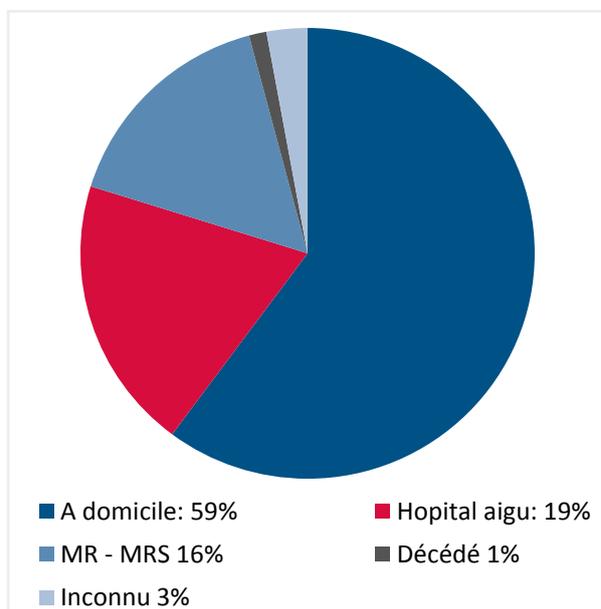
Le déclin fonctionnel était orthopédique pour 44% des patients, d'origine neurologique (essentiellement accident vasculaire cérébral [AVC]) pour 9% d'entre eux, et les 47% restant souffraient d'un déclin fonctionnel indirectement provoqué par un alitement prolongé dans le cadre d'une pathologie médicale ou chirurgicale non orthopédique : infection, pontage aorto-coronaire, chirurgie abdominale... (Tableau 1).

En fin d'hospitalisation, 59% des patients retournaient au domicile et 16% d'entre eux étaient placés en MR-MRS. Dix-neuf pourcent des patients étaient transférés vers un hôpital général pour une complication aiguë. (Figure 1).

TABLEAU 1. Descriptif de la population

Nombre total d'hospitalisation en rééducation gériatrique	N = 734
Âge	84 ans
Durée de séjour	42 jours
Taux de mortalité	< 1% (n=9)
Provenance	
Orthopédie	44%
Neurologie	9%
Autre	47%

FIGURE 1. Destination des patients à la sortie de Valida en 2017



DISCUSSION

RÉÉDUCATION GÉRIATRIQUE

Les patients âgés, en déclin fonctionnel aigu et en fin d'hospitalisation aiguë, sont nombreux et fragiles (1).

Dans deux études réalisées en salle d'urgences aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la proportion de patients à risque de déclin fonctionnel après une hospitalisation aiguë était de 30% (14,15), y compris chez les patients polyopathologiques avec des AVC multiples ou un déclin fonctionnel préexistant. La réversibilité de la partie aiguë de ce déclin par un séjour en réadaptation est bien démontrée (16-19).

Ces patients, avec troubles cognitifs aigus, sont fréquemment refusés dans les services de rééducation classiques en raison de leur propension à se déstabiliser médicalement et de la complexité de leur surveillance médicale (voie centrale, dialyse péritonéale, alimentation parentérale) La formation et l'expérience internistique des gériatres en charge de l'hospitalisation permettent une gestion plus facile des événements médicaux aigus qui égrènent inmanquablement les séjours hospitaliers de ces patients.

Par ailleurs, la rééducation des patients atteints de démence nécessite des équipes formées aux particularités de cette maladie (agitation, manque de collaboration, désadaptation psychomotrice).

Les services de gériatrie aiguë effectuent de manière conjointe la prise en charge médicale et la prise en charge rééducative. Toutefois, les durées de séjour sont courtes et ne permettent pas pour tous une récupération optimale de la situation fonctionnelle. De plus, seuls 23% des patients hospitalisés en rééducation gériatrique proviennent de services de gériatrie aiguë. Pour tous les autres, cette hospitalisation en rééducation gériatrique est l'occasion de bénéficier d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS) qui a montré sa plus-value en termes de survie et de maintien au domicile à 6 mois (20). Plus spécifiquement, la lutte contre la polymédication et la prescription potentiellement inappropriée, auxquelles sont confrontés les gériatres quotidiennement, a montré ses effets bénéfiques en terme de fonctionnalité (Mesure Internationale du Fonctionnement) (21), et de qualité de la prescription (22).

La prise en charge rééducative du patient gériatrique est particulière et doit être pilotée par un spécialiste. On est bien loin de l'image du patient qui «marche dans le couloir au bras du kiné». Un réel travail de renforcement musculaire en résistance est indispensable à la récupération d'une bonne fonctionnalité motrice.

MODÈLE DE CO-MANAGEMENT

Même si le modèle du co-management est de plus en plus répandu et est très certainement une des pistes pour penser la prise en charge gériatrique de demain (23), on a peu de connaissances sur le mode d'organisation idéal. Notre organisation (décrite plus haut) nous a permis de faire face à de nombreux défis mais nous avons évidemment été confrontés à certaines limites. Voici les principales que nous avons relevées.

- L'organisation : une structure horaire fixe et respectée par chacun est indispensable à la réussite de ce projet. Malheureusement en médecine hospitalière,

il y a beaucoup d'imprévus. Travailler dans plusieurs équipes multidisciplinaires en parallèle (service MPR, service de gériatrie et ambulatoire) est parfois un réel exercice d'ubiquité pour les médecins MPR.

- La limitation de soin : l'approche du projet thérapeutique et de l'intensité des soins est réfléchi de manière continue par le gériatre, et des limitations ont parfois mis en difficulté les médecins MPR qui sont habitués à des patients plus jeunes et dont les paradigmes ne sont pas les mêmes. Ces limitations peuvent être plus ou moins étendues et recouvrir des domaines très divers : intubation, réanimation, amputation, dialyse, mise en place d'une attelle, alimentation artificielle, prise en charge optimale des fausses déglutitions, opportunité de la réadmission en hôpital aigu.
- La durée d'hospitalisation a parfois été une pierre d'achoppement entre le médecin MPR et le gériatre de l'étage. Il a finalement été convenu que, dans la mesure où ces patients gériatriques présentent des problèmes divers au cours du processus rééducatif, et ce en lien avec leur grand âge (décompensation cardiaque avec difficultés d'homéostasie, delirium, polymédication...), ce serait le gériatre qui jugerait du moment opportun de la fin de l'hospitalisation.

Concernant les issues des séjours des patients hospitalisés à Valida, on constate d'abord un taux de retour à domicile de presque 60%, ce qui est équivalent à la proportion en gériatrie aiguë ; 16% des patients sont placés en maison de repos, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans la littérature, même s'ils peuvent être variables en fonction des pathologies initiales, de l'âge et de la fonctionnalité pré-morbide des patients (24,25).

Par ailleurs notre taux de mortalité est très bas (1%). C'est dix fois moins que dans un service de gériatrie aiguë. Deux raisons principales sont évoquées :

- les patients hospitalisés en réadaptation gériatrique sont globalement plus « fit », avec un potentiel d'amélioration fonctionnelle ;
- lorsque les patients se dégradent, ils sont retransférés (ce qui explique en partie un taux de transfert élevé à 20%) et une partie d'entre eux décèdent en hospitalisation aiguë.

CONCLUSIONS

Les patients âgés, en déclin fonctionnel aigu, bénéficient d'un séjour en rééducation. Si ce séjour peut se faire dans un service spécifique aux patients âgés, cela améliore le pronostic en termes de récupération fonctionnelle.

La rééducation du patient gériatrique est, dans les grandes lignes, comparable à celle du patient plus jeune mais demande un plus grand degré d'adaptation et de « tailored approach ».

Le modèle de co-management apporte des avantages dans la gestion de ces patients présentant des complications aiguës car il étend le champ de compétences des médecins « en charge » du patient.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'en fin d'hospitalisation un patient âgé est en déclin fonctionnel par rapport à son état avant l'admission, le médecin doit se poser la question de l'opportunité de proposer une hospitalisation en rééducation.

Les co-morbidités peuvent influencer l'hospitalisation en retardant ou en interrompant le processus rééducatif. Une approche adaptée est donc indispensable. Lorsque les

patients ont des complications, tant sur le plan médical que gériatrique il est important de proposer un centre de rééducation adapté autant pour la prise en charge internistique que rééducative.

RÉFÉRENCES

1. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, *et al.* Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Apr;51(4):451-8.
2. Bachmann S, Finger C, Huss A, *et al.* Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 Apr 20;340:c1718. doi: 10.1136/bmj.c1718.
3. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, *et al.* Exercise Training and Nutritional Supplementation for Physical Frailty in Very Elderly People. *New England J Med.* 1994;330(25):1769-1775. doi: 10.1056/nejm199406233302501.
4. Wakabayashi H, Sashika H. Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly inpatients with hospital-associated deconditioning a prospective cohort study. *Journal of rehabilitation medicine.* 2014 Mar;46(3):277-82. doi: 10.2340/16501977-1258.
5. Koopman R, van Loon LJ. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol.* (1985). 2009 Jun;106(6):2040-8. doi: 10.1152/jappphysiol.91551.2008.
6. de Vries NM, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, *et al.* Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: A meta-analysis. *Ageing research reviews.* 2012;11(1):136-149. doi: https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.11.002.
7. Lai CC, Tu YK, Wang TG, *et al.* Effects of resistance training, endurance training and whole-body vibration on lean body mass, muscle strength and physical performance in older people: a systematic review and network meta-analysis. *Age Ageing.* 2018 Feb 17. doi: 10.1093/ageing/afy009.
8. Hagedorn DK, Holm E. Effects of traditional physical training and visual computer feedback training in frail elderly patients. A randomized intervention study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010 Jun;46(2):159-68.
9. Grigoryan KV, Javedan H, Rudolph JL. Ortho-geriatric care models and outcomes in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthopaed Trauma.* 2014;28(3):e49.
10. Kammerlander C, Roth T, Friedman SM, *et al.* Ortho-geriatric service--a literature review comparing different models. *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(Suppl 4):S637-46. doi: 10.1007/s00198-010-1396-x.
11. Van Grootven B, McNicoll L, Mendelson DA, *et al.* Quality indicators for in-hospital geriatric co-management programmes: a systematic literature review and international Delphi study. *BMJ Open.* 2018 Mar 16;8(3):e020617. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020617.
12. Hardik Vora M, MPH; Bill Atchley, MD; Stephen Behnke, MD; Chris Cockerham, MD; O'Neil Pyke, MD; Roy Sittig, MD. <https://www.hospitalmedicine.org/globalassets/practice-management/practice-management-pdf/pm-17-0019-co-management-white-paper-m1.pdf>. 2017.
13. Arrêté royal fixant, d'une part, les normes auxquelles le programme de soins pour le patient gériatrique doit répondre pour être agréé et, d'autre part, des normes complémentaires spéciales pour l'agrément d'hôpitaux et de services hospitaliers. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2007012955&table_name=loi 2007.
14. Cornette P, Swine C, Malhomme B, *et al.* Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health.* 2006 Apr;16(2):203-8. doi: 10.1093/eurpub/cki054.
15. De Brauwier I, D'Hoore W, Swine C, *et al.* Changes in the clinical features of older patients admitted from the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014 Jul-Aug;59(1):175-80. doi: 10.1016/j.archger.2014.03.005.
16. Heruti RJ, Lusky A, Barell V, *et al.* Cognitive status at admission: does it affect the rehabilitation outcome of elderly patients with hip fracture? *Arch Phys Med Rehabil.* 1999 Apr;80(4):432-6.

17. Hershkovitz A, Kalandariov Z, Hermush V, *et al.* Factors affecting short-term rehabilitation outcomes of disabled elderly patients with proximal hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 Jul;88(7):916-21. doi: 10.1016/j.apmr.2007.03.029.
18. Lieberman D, Friger M, Lieberman D. Inpatient rehabilitation outcome after hip fracture surgery in elderly patients: a prospective cohort study of 946 patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 Feb;87(2):167-71. doi: 10.1016/j.apmr.2005.10.002.
19. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, *et al.* Functional gain following rehabilitation of recurrent ischemic stroke in the elderly: experience of a post-acute care rehabilitation setting. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 Jan-Feb;60(1):108-11. doi: 10.1016/j.archger.2014.08.013.
20. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, *et al.* Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9:CD006211. doi: 10.1002/14651858.CD006211.pub3.
21. Kose E, Maruyama R, Okazoe S, *et al.* Impact of Polypharmacy on the Rehabilitation Outcome of Japanese Stroke Patients in the Convalescent Rehabilitation Ward. *J Aging Res.* 2016;2016:7957825. doi: 10.1155/2016/7957825.
22. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, *et al.* Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May;55(5):658-65. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01132.x.
23. Tinetti M. Mainstream or Extinction: Can Defining Who We Are Save Geriatrics? *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jul;64(7):1400-4. doi: 10.1111/jgs.14181.
24. Forch S, Kretschmer R, Haufe T, *et al.* Orthogeriatric Combined Management of Elderly Patients With Proximal Femoral Fracture: Results of a 1-Year Follow-Up. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation.* 2017 Jun;8(2):109-114. doi: 10.1177/2151458517698536.
25. Pinedo S, Erazo P, Tejada P, *et al.* Rehabilitation efficiency and destination on discharge after stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014 Jun;50(3):323-33.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Gériatrie, Centre Hospitalier Valida, B-1082 Berchem-Sainte-Agathe
- ² Service de médecine physique et réadaptation, Centre Hospitalier Valida, B-1082 Berchem-Sainte-Agathe
- ³ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gériatrie, B-1200 Woluwe-St-Lambert

CORRESPONDANCE

Dr. JULIE PAUL

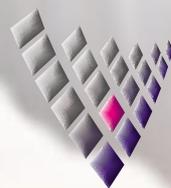
Centre Hospitalier Valida

Service de Gériatrie

Avenue Josse Goffin 180

B-1082 Berchem-Saint-Agathe

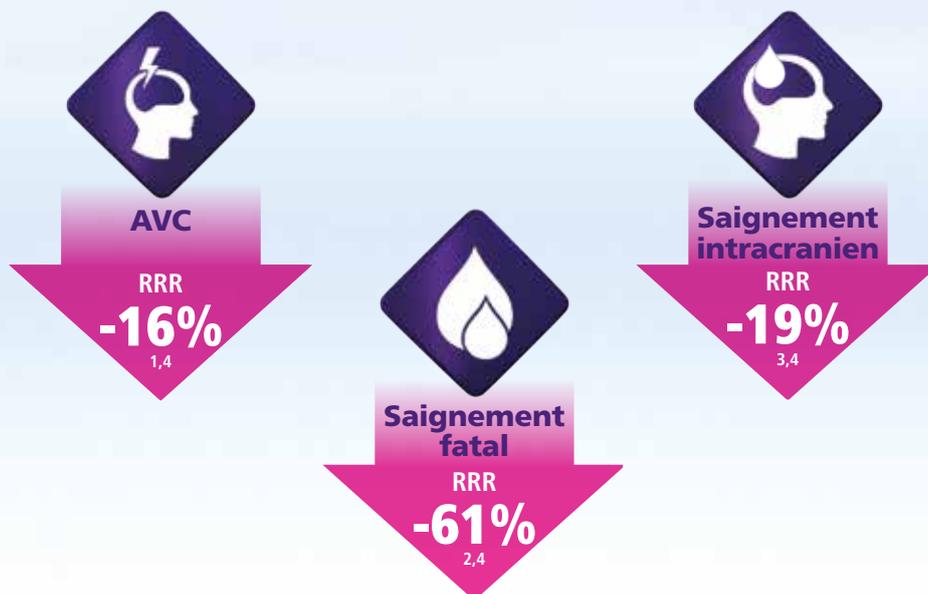
julie.Paul@valida.be



Xarelto[®]
rivaroxaban



Protection sur mesure pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale



* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. HR 0.84 (95% CI 0.57, 1.23)
2. HR 0.39 (95% CI 0.15, 0.99)
3. HR 0.81 (95% CI 0.41, 1.60)

4. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle, Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle, Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte, Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. **SCA** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intrédu du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tard 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg** : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou**. La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : Prévention des AVC et des embolies systémiques. La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg** : **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou un EP provoqué par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : **Posologie jours 1-21** : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; **posologie jour 22 et suivants** : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). **Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto**. Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioverion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverion. Pour la cardioverion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioverion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverion **et pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioverion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent**. Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est posé usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entière. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiques connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élixilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours des mois précédents. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients)** : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients)** : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récurrences (6790 patients)** : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale de traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients)** : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (10225 patients)** : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP (18244 patients)** : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements[†] et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années[†]. († Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/10 ; peu fréquent \geq 1/1000, $<$ 1/100 ; rare \geq 1/10000, $<$ 1/1000 ; très rare $<$ 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation : **Effets hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire/A), Thrombopénie (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique Cédème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent) ; hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent), **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médianales** : épistaxis ; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation, diarrhée, vomissements (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent), **Affections hépatobiliaires** : élévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[†], élévation des γ -GT[†] (peu fréquent), ictere, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent) ; urticaire (peu fréquent) ; Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urétral (dont hématurie et hémorragie) ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent) ; insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperphosphorémie (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre[†], œdème périphérique, réaction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé[†] (rare). **Investigations** : élévation de la LDH[†], de la lipase[†], de l'amylase[†] (peu fréquent). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion ; plaie suintante[†] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[†] (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 65 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent sur le tissu ou le tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée étou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les événements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40 40, B-1080 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adverse@reactions2@agf.mps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-1210 Luxembourg - Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/actes/pharmacie/medicament/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/042-047 ; Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/046. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu - LBE.MKT.10.2018.5501

Comment évaluer le risque de chronicisation d'une lombalgie ?

Alexis Lheureux¹, Olivier Nonclercq², Jean-Louis Mathias³, Natalya Korogod⁴, Emmanuelle Opsommer⁴, Anne Berquin¹

How to assess the risk of chronicisation in the case of low back pain?

Several screening tools have been validated to identify patients at risk of developing chronic low back pain, including the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire (OMPSQ, long and short versions) and Start Back Screening Tool (SBST). The purpose of this study was to aid the clinicians choose the tool that best suits their needs.

A preliminary validation of the French version of the short OMPSQ has demonstrated that the tool's psychometric properties are comparable to those of the original version.

In a literature review, 101 papers were analyzed. Overall, the three questionnaires exhibited moderate predictive properties. The OMPSQ was designed to be a prognostic tool, whereas the SBST was to be a treatment-allocating tool.

Knowledge and attitudes of rehabilitation professionals (mostly physiotherapists) from two medium-sized hospitals were also evaluated. Overall, most of the respondents did not know these questionnaires. When provided with the questionnaires, their global attitude was positive, despite several concerns being formulated.

In conclusion, valid tools exist for identifying at-risk patients. However, substantial efforts must still be made towards the appropriate education of healthcare professionals.

KEY WORDS

Chronic low back pain, screening test, OMSQ and SBST questionnaires

Plusieurs outils ont été validés pour le dépistage du risque de développer une lombalgie chronique, dont le *Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire* (OMPSQ, versions longue et courte) et le *Start Back Screening Tool* (SBST). L'objectif de ce travail est d'aider le clinicien à choisir l'outil qui convient le mieux à ses besoins.

Une validation préliminaire de la version courte en français de l'OMPSQ montre des propriétés psychométriques comparables à celles de la version longue.

Une revue de littérature a analysé 101 articles. Dans l'ensemble, les trois questionnaires ont des propriétés prédictives modérées. L'OMPSQ a été conçu comme un outil pronostique alors que le but du SBST est d'orienter le choix thérapeutique.

Les connaissances et attitudes de professionnels de la réadaptation de deux hôpitaux de taille moyenne ont été évalués. La plupart des répondants ne connaissent pas ces questionnaires. Lorsque les questionnaires leur étaient présentés, l'attitude globale était positive, même si plusieurs objections ont été formulées.

En conclusion, des outils valides existent pour la détection des patients à risque. Cependant, un effort important est nécessaire pour former les professionnels de santé.

Que savons-nous à ce propos ?

- Plusieurs outils de dépistage du risque de chronicisation d'une lombalgie aiguë ou subaiguë existent. Il est cependant difficile d'établir un choix entre ces outils.

Que nous apporte cet article ?

- Les questionnaires OMPSQ version courte et SBST, tous deux validés en français, peuvent être recommandés. Le SBST a l'avantage théorique d'avoir été conçu pour guider le choix du traitement à proposer au patient.

What is already known about the topic?

- Several tools for identifying the risk of chronicization in the case of acute or subacute low back pain exist, although it is still difficult to select the best-suited tool.

What does this article bring up for us?

- The OMPSQ short version and SBST questionnaires, both validated in French, can be recommended. The SBST bears the theoretical advantage of being designed to better guide the treatment choice to be proposed to the patient.

INTRODUCTION

Le fardeau humain et économique que représente la lombalgie est bien connu : depuis 1990 au moins, les douleurs rachidiennes restent la première cause d'invalidité au monde (1). Alors que la majorité des patients souffrant de lombalgie évolue favorablement en quelques semaines, un petit nombre de patients garde des douleurs persistantes pouvant retentir sévèrement sur leurs capacités fonctionnelles et professionnelles. Cette petite proportion de patients chroniques rend compte de la majorité des coûts associés à la lombalgie (2, 3). En conséquence, une approche préventive ciblant les patients à risque de chronicité est susceptible de permettre un bénéfice substantiel. Une telle prévention secondaire n'est possible que si trois conditions sont remplies.

Dans un premier temps, il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque impliqués dans la chronicisation. De nombreux travaux ont montré que ceux-ci dépendent moins de facteurs lésionnels ou biomécaniques (par ex. la sévérité de lésions dégénératives) que d'éléments psychosociaux (4). On les classe habituellement en plusieurs catégories, ou « drapeaux » (tableau 1).

TABLEAU 1. Facteurs de risque de chronicité des douleurs musculosquelettiques (d'après (25))

<ul style="list-style-type: none">• Drapeaux jaunes : réactions psychologiques à la douleur, normales mais potentiellement contre-productives<ul style="list-style-type: none">- Représentations et croyances : croyance que la douleur signale l'existence d'une lésion sévère, catastrophisme- Émotions : détresse, anxiété, peur de la douleur- Comportements : évitement des activités, repos excessif• Drapeaux orange : pathologie psychiatrique avérée<ul style="list-style-type: none">- Syndrome de stress post-traumatique- Dépression ou anxiété sévère- Trouble de personnalité• Drapeaux bleus : perception <i>subjective</i> du travail et de son impact sur la santé<ul style="list-style-type: none">- Stress, faible satisfaction au travail- Travail perçu comme dangereux pour le dos- Manque de soutien perçu de la part des collègues ou de la direction• Drapeaux noirs : caractéristiques <i>objectives</i> du travail<ul style="list-style-type: none">- Charge physique mesurable- Aspects administratifs, législation

La seconde étape est d'élaborer des outils permettant le dépistage des facteurs de risque en routine clinique. Dans cette perspective, les drapeaux jaunes, potentiellement modifiables, ont suscité un intérêt particulier et fait l'objet du développement de plusieurs questionnaires. Deux de ces questionnaires, développés et validés en plusieurs langues (dont le français) émergent particulièrement : le *Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire* (OMPSQ) (5) et le *Start Back Screening Tool* (SBST) (6).

Enfin, des stratégies thérapeutiques permettant d'agir sur ces facteurs et ainsi de réduire le passage à la chronicité de patients souffrant de douleurs aiguës ou subaiguës sont nécessaires. Des approches stratifiées ont été

développées et montrent des résultats intéressants : si les patients à risque faible évoluent bien quelque soit le traitement proposé (moyennant un minimum d'informations rassurantes et des conseils de reprise précoce des activités), les patients à risque modéré bénéficient d'un traitement de kinésithérapie (ciblé sur la mobilité et une optimisation fonctionnelle) et les patients à risque élevé évoluent mieux si une approche cognitivo-comportementale ciblant les facteurs de risque psychosociaux leur est proposée en supplément à la kinésithérapie (7).

Cependant, de nombreuses questions restent en suspens, notamment concernant le dépistage des patients à risque. Nous avons vu que deux questionnaires ont émergé dans la littérature. Historiquement, le questionnaire OMPSQ a été développé en premier (5). Il compte 25 questions, dont la réponse est évaluée par une échelle de Likert en 11 points (par ex. de 0 = « pas du tout » à 10 = « totalement »). Il est validé en français (8). Le SBST, développé quelques années plus tard (6) compte seulement 9 questions, dont 8 sont dichotomiques (« d'accord » ou « pas d'accord »). Il est également validé en français (9). Le SBST a l'avantage d'être beaucoup plus court et plus facile à utiliser que l'OMPSQ original, peut-être au risque d'une certaine perte de précision. Sensibles au besoin d'un outil aisément utilisable pour les cliniciens, les auteurs de l'OMPSQ ont ensuite développé et validé une version courte en 10 questions, toujours avec des échelles de Likert (10). Cette version, non validée en français, a des propriétés comparables à celles de la version longue. Le clinicien francophone a donc le choix entre trois outils : l'OMPSQ version longue et le SBST, tous deux validés en français, l'OMPSQ version courte validé dans plusieurs langues mais pas en français. Leurs propriétés sont-elles satisfaisantes ? Sont-ils interchangeables ?

Les objectifs de cet article sont de proposer au clinicien des repères pouvant l'aider à choisir un outil de dépistage du risque de chronicité chez des patients souffrant de lombalgie aiguë ou subaiguë. Dans ce but, trois études ont été réalisées : (1) une validation préliminaire de la version courte en français de l'OMPSQ, (2) une revue de littérature comparant les propriétés des trois outils, (3) une évaluation de la perception de l'OMPSQ version courte et du SBST auprès de thérapeutes de terrain.

MÉTHODES

ÉTUDE 1 : VALIDATION DE LA VERSION COURTE EN FRANÇAIS DE L'OMPSQ

Les données utilisées pour cette étude ont été extraites de celles de la validation de la version longue de l'OMPSQ en français (8). 73 patients (âge moyen $42,2 \pm 10,7$ ans, 33 femmes) souffrant de lombalgie aiguë ou subaiguë non spécifique ont été évalués à l'inclusion (t0) et six mois plus tard (t6). La corrélation (tau de Kendall) entre les versions courte et longue de l'OMPSQ a été évaluée. L'aire sous la courbe ROC (AUC) a été calculée pour chaque version

de l'OMPSQ avec trois variables de suivi (absence au travail, fonction et douleur), calculées comme décrit dans l'étude originale. Des scores seuil ont été calculés pour ces différentes variables, le score bas (distinction entre risque faible et modéré) correspondant à une sensibilité de 90% et le score élevé (distinguant risque modéré et élevé) correspondant à une spécificité de 90%

ÉTUDE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE COMPARANT LES TROIS QUESTIONNAIRES

Deux stratégies de recherche ont été utilisées.

Premièrement, une recherche semi-systématique de littérature permettant de comparer les propriétés psychométriques des versions longue et courte de l'OMPSQ ainsi que du SBST a été réalisée. Plusieurs combinaisons de mots-clés référant aux différents noms de ces questionnaires ont été utilisées pour rechercher les études pertinentes dans la base de données Medline. Pour être éligible, une étude devait évaluer au moins un des paramètres suivants : douleur, fonction, absentéisme professionnel et récupération globale. De plus, elle devait apporter des informations concernant la sensibilité, la spécificité et/ou l'aire sous la courbe ROC des questionnaires étudiés. La qualité méthodologique des articles était évaluée au moyen du *Quality in Prognostic Studies tool* (QUIPS) (11).

D'autre part, une revue narrative a été réalisée afin d'étudier les objectifs initiaux des auteurs de ces questionnaires, ainsi que les méthodes utilisées pour développer les questionnaires. Cette revue s'est essentiellement focalisée sur les premières études publiées par les auteurs de l'OMPSQ et du SBST, ainsi qu'à certains articles pertinents identifiés dans la revue semi-systématique.

ÉTUDE 3 : ANALYSE DE LA PERCEPTION DE CES QUESTIONNAIRES PAR DES INTERVENANTS DE TERRAIN

Afin d'évaluer la faisabilité pratique d'une utilisation systématique de ces questionnaires par des intervenants de terrain, un questionnaire a été élaboré et proposé à des kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues et médecins travaillant dans les services de réadaptation de deux hôpitaux situés en Wallonie.

Outre des informations démographiques (âge, sexe, métier et pratique professionnelle des répondants), ce questionnaire comprenait des questions à choix multiple évaluant la connaissance des questionnaires OMPSQ et SBST, leur utilisation actuelle, leur pertinence, leur facilité d'utilisation. Des questions ouvertes permettaient aux répondants de décrire leur perception des avantages et inconvénients des deux outils.

RÉSULTATS

ÉTUDE 1 : validation de la version courte en français de l'OMPSQ

La corrélation entre les scores de la version longue et de la version courte de l'OMPSQ est élevée, tant à t0 ($r = 0.781$,

$p < 0.01$) qu'à T6 ($r = 0.771$, $p < 0.01$). L'aire sous la courbe ROC est donnée tableau 2. Les deux questionnaires ont montré des propriétés psychométriques comparables. Différents scores seuils peuvent être choisis en fonction de la variable de suivi qui sera privilégiée. Pour l'absentéisme au travail, des scores de 21 et 57 (sur un total de 100) peuvent être utilisés pour discriminer trois groupes de patients, avec respectivement un risque faible, modéré et élevé de chronicisation. Ces scores sont respectivement de 28 et 46 pour la prédiction de la persistance de la douleur et 17 et 37 pour prédire un handicap fonctionnel durable (12).

TABLEAU 2. Aire sous la courbe ROC des deux versions de l'OMPSQ

Variable retenue	OMPSQ Version longue	OMPSQ Version courte	P
Absentéisme au travail	0.739 95 % CI 0.58 à 0.89	0.635 95 % CI 0.45 à 0.82	0.47
Capacités fonctionnelles	0.879 95 % CI 0.79 à 0.96	0.824 95 % CI 0.73 à 0.92	0.37
Intensité de la douleur	0.928 95 % CI 0.87 à 0.99	0.889 95 % CI 0.81 à 0.97	0.51

ÉTUDE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE COMPARANT LES TROIS QUESTIONNAIRES

La revue semi-systématique a identifié dans pubmed 517 articles potentiellement utiles. 97 articles ont été retenus après exclusion des duplicata et lecture des abstracts. Quatre articles supplémentaires ont été identifiés au départ des références mentionnés dans les articles revus. Après lecture de 101 articles complets, 28 études ont été retenues. L'étude de la qualité des études selon le score QUIPS montrait un faible risque de biais pour la plupart des études. Globalement, ces études étaient fort hétérogènes et peu comparaient directement l'OMPSQ et le SBST. De plus, il était rare que les paramètres évalués soient directement comparables, car les scores seuils, les outils d'évaluation et la durée de suivi étaient différents.

Une comparaison directe du SBST et de la version originale de l'OMPSQ (13) a observé des propriétés psychométriques similaires à l'échelle de l'ensemble des patients évalués. Cependant le SBST attribuait plus de patients au groupe à risque moyen (35% vs 22%) et moins de patients au groupe à risque élevé (25% vs 38%) que l'OMPSQ. 26% des patients n'étaient pas attribués au même groupe par les deux questionnaires.

Une méta-analyse récente (14) conclut que le SBST ne permet pas de prédire la persistance de la douleur et peut être considéré comme « acceptable » pour la prédiction d'un handicap fonctionnel persistant. Aucune étude n'a pu être incluse concernant la prédiction de l'absentéisme professionnel par le SBST. L'OMPSQ a des capacités prédictives « médiocres » pour la persistance de la douleur, « acceptables » pour le risque de handicap et « excellentes » pour l'absentéisme professionnel. La version courte de l'OMPSQ n'a pas été incluse dans cette méta-analyse.

D'autres études non incluses dans la méta-analyse citée ci-dessus, car trop hétérogènes, peuvent également

fournir des informations intéressantes (15). Concernant la prédiction d'une douleur persistante, les différentes études pour lesquelles une mesure de l'aire sous la courbe ROC est disponible confirment un avantage de l'OMPSQ sur le SBST. Concernant les aspects fonctionnels, les données disponibles permettent difficilement de départager l'OMPSQ et le SBST. L'absentéisme au travail n'a été étudié que dans une seule étude comparant OMPSQ et SBST, avec de bonnes qualités psychométriques pour des deux questionnaires. Beaucoup plus de données concernant l'absentéisme professionnel sont disponibles concernant l'OMPSQ et confirment les conclusions de Karran. Trois études comparent les versions longue et courte de l'OMPSQ, et confirment des propriétés psychométriques comparables en termes d'absentéisme au travail et de handicap fonctionnel. Deux études comparent directement le SBST et la version courte de l'OMPSQ, montrant une corrélation pauvre à bonne selon les situations (16, 17). Enfin, les capacités prédictives de ces outils sont différentes d'un contexte à l'autre, posant la question de leur validité externe.

Une autre approche permettant de mieux évaluer l'intérêt de ces questionnaires est de réévaluer les objectifs initiaux et méthodes suivies par les auteurs de ces questionnaires.

Concernant l'OMPSQ, l'équipe des auteurs (10, 18) avait essentiellement pour but de construire un outil permettant de prédire le risque d'absentéisme professionnel à long terme. Dans ce but, une revue de littérature a été réalisée afin de collationner l'ensemble des facteurs de risque psychosociaux identifiés. Pour évaluer ces facteurs, des items ont été sélectionnés au départ de questionnaires déjà existants et validés. En conséquence, le questionnaire long (25 questions) est assez exhaustif, couvrant la plupart des facteurs de risque identifiés. Il s'agit essentiellement d'un outil à usage pronostique.

Le processus ayant sous-tendu le développement du SBST est fort différent. En effet, les auteurs de ce questionnaire avaient deux objectifs : dépister les facteurs de risque modifiables et créer un outil permettant d'adapter le traitement à la situation du patient. Ils souhaitaient également que leur questionnaire soit facile d'utilisation. Lors d'une réflexion préliminaire, il a été supputé que trois groupes de patients pourraient être identifiés : les patients à risque faible, les patients à risque élevé essentiellement « physique » et les patients à risque élevé essentiellement « psychosocial ». Les études de validation n'ont que partiellement confirmé cette hypothèse. En effet les trois groupes finalement identifiés étaient risque faible, risque modéré physique et risque élevé psychosocial. Les auteurs proposent que les patients à risque modéré nécessitent essentiellement un traitement kinésithérapeutique « classique » (centré sur le contrôle de la douleur, la remobilisation et l'auto-gestion), alors que les patients à risque élevé ont plutôt besoin d'une approche cognitivo-comportementale ciblant les facteurs de risque psychosociaux. Plusieurs études soutiennent la validité de cette approche (7).

En conséquence, alors que l'OMPSQ est essentiellement conçu comme un outil pronostique focalisé sur l'absentéisme professionnel, le SBST a plutôt pour objectif de choisir le traitement le mieux adapté au profil du patient. Cependant, les deux questionnaires ont été utilisés tant à but pronostique que pour un choix thérapeutique.

ÉTUDE 3 : ANALYSE DE LA PERCEPTION DE CES QUESTIONNAIRES PAR DES INTERVENANTS DE TERRAIN

Trente-trois personnes ont rentré un questionnaire, soit un taux de réponse de 79%. Les données démographiques des répondants sont données dans le tableau 3. Les groupes de thérapeutes travaillant dans les deux hôpitaux ont des caractéristiques comparables, l'analyse ultérieure n'a donc pas fait de différence selon le lieu de travail. Les répondants sont essentiellement des kinésithérapeutes, d'âge médian 47 ans, avec une répartition des genres légèrement en faveur du sexe masculin pour l'échantillon global.

TABLEAU 3. Données démographiques des répondants à l'enquête de terrain

	Tous	Hôpital 1	Hôpital 2	
Nombre total de questionnaires remplis	33	16	17	
Taux de réponse (%)	79	64	89	
Sexe masculin (% de répondants)	54.5	68.8	41.2	
Age (années)	Moyenne	45	47	44
	Médiane	47	49	41
	Max	65	64	65
	Min	24	27	24
Métier (% de répondants)	Kinésithérapeute	72.7	68.8	76.5
	Ergothérapeute	9.1	6.3	11.8
	Médecin MPR	15.2	18.8	11.8
	Psychologue	3.0	6.3	0
Ancienneté dans le métier (% de répondants)	0-5 ans	21.2	18.8	23.5
	6-10 ans	6.1	0	11.8
	11-15 ans	12.1	18.8	5.9
	>15 ans	60.6	62.5	58.8
Ancienneté dans le traitement de patients lombalgiques (% de répondants)	0-5 ans	30.3	18.8	41.2
	6/10 ans	18.2	18.8	17.6
	11-15 ans	6.1	12.5	0
	>15 ans	45.5	50.0	41.2
Nombre d'années de diplôme	Moyenne	21	22	20
	Médiane	23	24	20
	Max	43	41	43
	Min	1	3	1
Type de pratique professionnelle (% de répondants)	Hôpital	54.5	56.3	52.9
	Privé	0	0	0
	Hôpital + privé	45.5	43.8	47.1
	Autre	0	0	0

La première partie du questionnaire destiné aux praticiens évaluait leur connaissance à *a priori* des questionnaires et des Yellow flags. Une très grande majorité des répondants ne connaissaient pas l'OMPSQ et le SBST (tableau 4). Questionnés sur les Yellow flags, seuls 48% peuvent dire qu'il s'agit des facteurs psychosociaux associés à un risque accru de chronicisation d'une lombalgie ; 42 % ne savent pas.

TABLEAU 4. Connaissance a priori des questionnaires (% de répondants pour chaque question)

		OMPSQ	SBST
Dans quelle mesure connaissez-vous ce questionnaire ?	Jamais entendu parler	58	61
	Je ne sais pas bien	21	15
	Jamais vu	6	0
	Jamais utilisé	15	18
	Utilise de temps en temps	0	6
	Utilise très souvent	0	0
A quoi sert ce questionnaire ?	Mesure le retentissement émotionnel de la lombalgie	9	3
	Mesure le retentissement fonctionnel de la lombalgie	9	12
	Dépistage du risque de pathologie sévère	0	0
	Dépistage du risque de chronicisation	18	24
	Ne sait pas	64	61

Dans une seconde partie, les deux outils étaient présentés, ainsi que les instructions pour leur utilisation. Il était alors demandé aux répondants d'évaluer la pertinence de chaque outil, sa facilité d'utilisation et de dire s'ils comptaient l'utiliser dans le futur. Une large majorité des répondants a alors trouvé ces questionnaires pertinents et faciles à utiliser ; cependant peu se déclarent prêts à les utiliser réellement (tableau 5).

TABLEAU 5. Perception des questionnaires après leur présentation (% de répondants pour chaque question)

		OMPSQ	SBST
Dans quelle mesure cet outil vous semble-t-il pertinent pour remplir son objectif ?	Pas du tout pertinent	3	3
	Peu pertinent	23	24
	Moyennement pertinent	52	61
	Très pertinent	23	12
Dans quelle mesure cet outil vous semble-t-il facile d'utilisation ?	Pas du tout facile	6	3
	Peu facile	6	9
	Moyennement facile	41	30
	Très facile	47	58
Dans quelle mesure pensez-vous l'utiliser dans le futur, si une formation vous est proposée ?	Je ne l'utiliserai pas	23	30
	Je l'utiliserai dans certains cas	42	45
	Je l'utiliserai souvent	13	6
	Ce questionnaire est sans rapport avec ma pratique clinique	19	18

Des questions qualitatives évaluaient ensuite les avantages et inconvénients perçus des deux questionnaires au moyen de questions ouvertes (« Quels vous semblent être les avantages de ce questionnaire - quelques mots clés ? »). Globalement, les avantages perçus concernent la facilité d'utilisation, la clarté, la rapidité. L'OMPSQ est plus fréquemment décrit comme pertinent que le SBST, souvent jugé comme manquant de nuances. Les deux questionnaires sont cependant décrits comme réducteurs ou incomplets (tableau 6). Plusieurs répondants soulignent que ces questionnaires « ne remplacent pas un vrai dialogue ».

TABLEAU 6. Avantages et inconvénients perçus des deux questionnaires (en nombre de citations pour les mots-clés les plus souvent utilisés et leurs équivalents)

		OMPSQ	SBST
Avantages	Rapide, bref	15	16
	Contenu pertinent	10	5
	Facile	9	6
	Clair, compréhensible, simple	9	10
	Aucun	2	1
Inconvénients	Longueur, durée	3	0
	Imprécis, réducteur, incomplet	11	12
	Trop simple, dichotomique, manque nuances	0	9
	Subjectivité	9	5
	Inutile, pas d'intérêt pratique	2	2
	Pas pour kiné, plutôt psy ou médecin	5	0
	Trop négatif	0	3

Lorsqu'il est demandé aux répondants quel questionnaire ils choisiraient, les avis sont extrêmement partagés : 35% préfèrent l'OMPSQ, 26% le SBST et 39% ne savent pas... Les arguments donnés par les répondants préférant l'OMPSQ concernent essentiellement son caractère plus nuancé que le SBST, alors que les partisans du SBST mentionnent sa facilité et sa rapidité d'utilisation.

DISCUSSION

En résumé, les différentes études décrites ci-dessus montrent que (1) la version courte en français de l'OMPSQ a des propriétés psychométriques comparables à celles de la version longue en français, (2) les capacités prédictives des questionnaires OMPSQ version longue, OMPSQ version courte et SBST sont globalement comparables, même si l'OMPSQ semble préférable pour la prédiction de l'absentéisme au travail, (3) ces outils prédisent mieux l'évolution fonctionnelle et professionnelle que la persistance de la douleur, (4) alors que l'OMPSQ semble être essentiellement un outil pronostique, le SBST est plutôt destiné à l'orientation thérapeutique, (5) tant les deux questionnaires que la notion de Yellow flags sont très mal connus des répondants à l'enquête, qui sont pourtant des praticiens travaillant dans des services de Médecine

Physique et Réadaptation. Lorsque ces questionnaires leur sont présentés, ils sont globalement perçus positivement, même s'ils sont parfois jugés comme réducteurs et trop simplistes. Les avis sont très partagés quant au questionnaire à privilégier.

Une limite de ce travail est le petit nombre de répondants à l'enquête auprès des praticiens. Cependant, ce petit nombre est compensé par un excellent taux de réponse. Dans la mesure où les répondants proviennent de deux hôpitaux non universitaires de taille moyenne, on peut considérer qu'ils sont probablement assez représentatifs d'une population hospitalière. Les services de Médecine Physique et Réadaptation sont souvent largement concernés par la lombalgie (notamment par l'organisation des écoles du dos). Il est donc interpellant de constater que peu des membres de ces services connaissent les questionnaires évalués ici. Cette observation doit cependant être nuancée par le fait que certains répondants ne travaillent pas dans le domaine de la lombalgie, mais, par exemple, en réadaptation neurologique ou orthopédique.

Il est assez frappant que des questionnaires ne comptant qu'une dizaine de questions ont des capacités prédictives acceptables, alors même qu'ils sont jugés par les praticiens de terrain comme trop réducteurs et que les mécanismes du développement de la chronicisation sont fort complexes. Cependant, il faut noter que ces capacités prédictives sont relativement modestes : seul l'OMPSQ version longue peut être considéré comme « excellent » pour la prédiction du retour au travail. Alors que les facteurs de risque de chronicité sont nombreux et variables d'un patient à l'autre, un questionnaire sera inévitablement un compromis entre exhaustivité/complexité et simplicité/facilité. De plus, le choix du ou des score(s) seuil influencera les propriétés psychométriques de l'instrument : plus le score seuil est élevé, meilleure sera la spécificité, au risque d'une perte de sensibilité et donc de ne pas identifier certains patients à risque. En conséquence, les questionnaires n'évaluent que partiellement la situation du patient et doivent être utilisés avec précaution. Il est important d'en intégrer les résultats avec l'histoire du patient, ses attentes, représentations et croyances, sa situation familiale et professionnelle... comme le soulignent les répondants à notre enquête.

Dans ces conditions, on pourrait se demander quelle est la réelle plus-value de ces questionnaires par rapport à l'impression du clinicien. En effet, certaines observations suggèrent que le pouvoir prédictif du SBST ou de l'OMPSQ n'est pas meilleur que l'impression de chiropracteurs (19), thérapeutes manuels (20) ou médecins généralistes (21). Dans ces études, les patients étaient recrutés parmi la clientèle de ces cliniciens. Une autre étude, dans laquelle des kinésithérapeutes, généralistes et algologues devaient évaluer le pronostic au départ de vidéos de patients, montre des capacités prédictives médiocres et assez variables (22). Ici, contrairement aux études précédentes, les cliniciens ne connaissaient pas les patients au préalable. Il est probable que les questionnaires soient plus utiles dans des circonstances où le clinicien connaît mal le patient (service d'urgence ; services de deuxième ligne).

Cependant, l'enquête auprès des praticiens de services de Médecine physique et réadaptation montre que les questionnaires n'y sont que très mal connus et ne sont que peu utilisés. Ceci souligne l'importance d'une formation adéquate des thérapeutes concernés par la lombalgie.

Une autre question concerne le moment pertinent pour l'utilisation d'un questionnaire. En effet, l'intérêt du SBST chez des patients souffrant de douleur depuis moins de deux semaines (23) ou même d'un mois (24) est discuté. Newell et collaborateurs (25) suggèrent que le SBST ne devrait pas être utilisé pendant les premiers jours de traitement, car environ un tiers des patients changent de groupe pendant cette période. Il n'y a à notre connaissance pas d'étude comparable concernant l'OMPSQ.

On peut également se demander quelle serait la pertinence du SBST ou de l'OMPSQ dans des douleurs musculosquelettiques autres que les douleurs rachidiennes. En effet, leurs facteurs de risque de chronicisation sont largement comparables. Il n'existe à notre connaissance pas de validation de l'OMPSQ en-dehors des rachialgies (lombalgies et cervicalgies), même si certaines études incluaient également quelques patients souffrant d'autres douleurs musculo-squelettiques. En revanche, une équipe américaine a publié une étude préliminaire de validation d'une version du SBST adaptée aux douleurs musculosquelettiques en général (26). Leurs résultats semblent prometteurs mais méritent d'être confirmés avant de recommander l'utilisation de ce questionnaire.

Enfin, il est important de discuter de l'attitude à avoir face à un patient dont les résultats suggèrent un risque élevé de chronicisation. En effet, dans la mesure où les représentations et croyances des patients sont déterminants, le fait même de leur annoncer un risque élevé ne peut que majorer le risque. Il est donc important d'adapter le discours et de tenter de dédramatiser la situation. Des stratégies de prévention validées sont disponibles (7), elles nécessitent cependant une formation spécifique à la gestion des facteurs de risque psychosociaux (notamment dans une perspective cognitivo-comportementale).

CONCLUSION

Les questionnaires OMPSQ et SBST, validés en français, ont des performances acceptables et comparables pour le dépistage du risque de chronicité. Ils sont probablement essentiellement utiles dans des pratiques de deuxième ligne, mais ne remplacent pas l'anamnèse et doivent être intégrés avec le contexte du patient. Nous recommandons l'utilisation de l'OMPSQ version brève ou du SBST. Sur le plan théorique, le SBST présente l'avantage d'aider à l'orientation thérapeutique. Cependant, ces outils sont encore très largement méconnus et sous-utilisés et des efforts importants de formation et d'information des professionnels concernés sont nécessaires.

Note : les questionnaires sont libres de droits et peuvent être obtenus auprès des auteurs du présent article.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le SBST ou l'OMPSQ version brève sont des outils pouvant aider le clinicien à détecter les patients à risque de chronicisation d'une lombalgie aiguë ou subaiguë.

Ils ont l'avantage d'attirer l'attention du clinicien sur certains points, mais ne remplacent pas l'anamnèse.

RÉFÉRENCES

1. GBD 2015, Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545-1602.
2. Murphy PL, Courtney TK. Low back pain disability: relative costs by antecedent and industry group. *Am J Ind Med*. 2000; 37: 558-571.
3. Valat JP. Épidémiologie des lombalgies. *Rev. Rhum*. 1998; 6T: 1725-45.
4. Cedraschi C, Allaz AF. How to identify patients with a poor prognosis in daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 577-91.
5. Linton SJ, Hallden K. Risk factors and the natural course of acute and recurrent musculoskeletal pain: developing a screening instrument. *In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 1997: 527-36.
6. Hill J, Dunn K, Lewis M, Mullis R, Main C, Foster N, et al. A Primary Care Back Pain Screening Tool: Identifying Patient Subgroups for Initial Treatment. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 632-641.
7. Meyer C., Denis C., Berquin A. Secondary prevention of chronic musculoskeletal pain: emerging evidence from a systematic review of clinical trials. *Ann Phys Rehabil Med.*, *in press*.
8. Nonclercq O, Berquin A. Predicting chronicity in acute back pain: validation of a French translation of the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012; 55(4): 263-78.
9. Bruyère O, Demoulin M, Beaudart C, Hill JC, Maquet D, Genevay S, et al. Validity and reliability of the French version of the STarT Back screening tool for patients with low back pain. *Spine*. 2014; 39: E123-8.
10. Linton SJ, Nicholas M, MacDonald S. Development of a Short Form of the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire. *Spine*. 2011; 36: 1891-1895.
11. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 280-6.
12. Korogod N, Nonclercq O, Berquin A, Opsommer E, manuscrit en préparation.
13. Hill JC, Dunn KM, Main CJ, Hay EM. Subgrouping low back pain: a comparison of the SBT with the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire. *Eur J Pain*. 2010; 14: 83-9.
14. Karran EL, McAuley JH, Traeger AC, Hillier SL, Grabherr L, Russek LN, et al. Can screening instruments accurately determine poor outcome risk in adults with recent onset low back pain? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017; 15(1): 13.
15. Lheureux A., Berquin A. Comparison between the STarT Back Tool and the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire: which tool for what purpose ? A semi-systematic review. *Soumis à Ann Phys Rehabil Med*.
16. Fuhro FF, Fagundes FR, Manzonni AC, Costa LO, Cabral CM. Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire Short-Form and STarT Back Screening Tool: Correlation and Agreement Analysis. *Spine*. 2016; 41(15): E931-6.
17. Forsbrand M, Grahn B, Hill JC, Petersson IF, Sennehed CP, Stigmar K. Comparison of the Swedish STarT Back Screening Tool and the Short Form of the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire in patients with acute or subacute back and neck pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18:89.
18. Linton SJ, Hallden K. Can We Screen for Problematic Back Pain? A Screening Questionnaire for Predicting Outcome in Acute and Subacute Back Pain. *Clinical J Pain*. 1998; 14: 209-215.
19. Kongsted A, Andersen CH, Hansen MM, Hestbaek L. Prediction of outcome in patients with low back pain--A prospective cohort study comparing clinicians' predictions with those of the Start Back Tool. *Man Ther*. 2016; 21: 120-7.
20. Dagfinrud H., Storheim K., Magnussen LH., Ødegaard T., Hoftaniska I., Larsen LG., Ringstad PO., Hatlebrette F. & Grotle M. The predictive validity of the Örebro Musculoskeletal Pain Questionnaire and the clinicians' prognostic assessment following manual therapy treatment of patients with LBP and neck pain. *Man Ther*. 2013; 18: 124-9.
21. Jellema P, van der Windt DA, van der Horst HE, Stalman WA, Bouter LM. Prediction of an unfavourable course of low back pain in general practice: comparison of four instruments. *Br J Gen Pract*. 2007; 57: 15-22.
22. Hill JC, Vohora K, Dunn KM, Main CJ, Hay EM. Comparing the STarT back screening tool's subgroup allocation of individual patients with that of independent clinical experts. *Clin J Pain*. 2010; 26: 783-7.
23. Morsø L, Kongsted A, Hestbaek L, Kent P. The prognostic ability of the STarT Back Tool was affected by episode duration. *Eur Spine J*. 2016; 25: 936-44.

24. Mehling WE, Avins AL, Acree MC, Carey TS, Hecht FM. Can a back pain screening tool help classify patients with acute pain into risk levels for chronic pain? *Eur J Pain*. 2015; 19(3): 439-46.
25. Newell D, Field J, Pollard D. Using the STarT Back Tool: Does timing of stratification matter? *Man Ther*. 2015; 20(4): 533-9.
26. Butera KA, Lentz TA, Beneciuk JM, George SZ. Preliminary Evaluation of a Modified STarT Back Screening Tool Across Different Musculoskeletal Pain Conditions. *Phys Ther*. 2016; 96(8): 1251-61.
27. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ; "Decade of the Flags" Working Group. Early identification and management of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: a reappraisal. *Phys Ther*. 2011; 91: 737-53.

AFFILIATIONS

- ¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Médecine Physique et Réadaptation, av. Hippocrate 10/1650, 1200 Bruxelles
- ² Grand Hôpital de Charleroi, Service de médecine Physique et réadaptation 6061 Montignies-sur Sambre
- ³ Clinique Notre-Dame de Grâce, Service de médecine Physique et réadaptation, B- 6041 Gosselies
- ⁴ Haute École de Santé Vaud (HESAV), Avenue de Beaumont, 21, 1011 Lausanne, Suisse

CORRESPONDANCE

Pr. ANNE BERQUIN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Physique et Réadaptation
av. Hippocrate 10/1650,
B-1200 Bruxelles

Dermatologie et immuno-allergologie

Diane Declaye¹, Olivier Aerts², Alexia Kervyn³, Laurence de Montjoye¹, Laura Nobile¹, Didier Ebo⁴, Marie Baeck¹

Dermatology and immuno-allergy

We report on the "PEAU'se dermatologique" meeting held on June 18, 2018, organized by the Dermatology department of the Cliniques universitaires Saint-Luc, which was focused on immuno-allergy. The first part of the meeting, presented by Professor Didier Ebo, Head of the Department of Immunology and Allergology at UZA (Universitair Ziekenhuis Antwerpen), addressed the problem of "Perioperative hypersensitivity reactions". The second part, presented by Professor Olivier Aerts (UZA), was dedicated to "Atypical aspects of contact dermatitis".

KEY WORDS

Perioperative, hypersensitivity reactions, drug allergy, anaphylaxis, tryptase, skin tests, curare, antibiotic, chlorexidine, latex, basophil activation test, specific IgEs

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 18 juin 2018, organisée par le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, concernant deux sujets dans le domaine de l'Immuno-allergologie. La première partie de la réunion, présentée par le Professeur Didier Ebo, Adjoint du département d'Immunologie et Allergologie à l'UZA (Universitair Ziekenhuis Antwerpen) était consacrée aux « réactions d'hypersensibilité allergique rencontrées au bloc opératoire ». Et la seconde, présentée par le Professeur Olivier Aerts (UZA) était dédiée aux « dermatites de contacts atypiques ».

Que savons-nous à ce propos ?

- Les réactions d'hypersensibilité au cours ou au décours d'une intervention chirurgicale sont relativement fréquentes (incidence variant de 1/20 000 à 1/1361). Elles sont imprévisibles et peuvent engager le pronostic vital.
- Dans une étude prospective récente, l'incidence des réactions périopératoires était de 1/385 dont 52% d'anaphylaxie.

Que nous apporte cet article ?

- Rappeler l'importance d'une collaboration entre les chirurgiens, les anesthésistes et les dermato-allergologues lors de la mise au point de réactions d'hypersensibilité, ainsi que l'importance des tests cutanés.
- Rappeler la nécessité d'un dosage des tryptases dans le décours immédiat d'une réaction d'hypersensibilité.
- Les dermatites de contact peuvent prendre des aspects cliniques déconcertants. Il est indispensable de les suspecter lors d'une résistance aux traitements bien conduits.

What is already known about the topic?

- Hypersensitivity reactions during or after a surgical procedure are relatively common, with an incidence ranging from 1/20 000 to 1/1361. They are unpredictable and can be life-threatening.
- In a recent prospective study, the incidence of perioperative reactions was 1/385 including 52% of anaphylaxis cases.

What does this article bring up for us?

- Recall the relevance of a good collaboration between surgeons, anesthetists, and dermato-allergists in case of hypersensitivity reactions, as well as the relevance of skin tests.
- Recall the need for a tryptase assay in the immediate aftermath of a hypersensitivity reaction.
- Contact dermatitis can bear disconcerting clinical features. It is essential to suspect this condition when confronted with a resistance to properly-conducted treatments.

RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ PÉRI-OPÉRATOIRES

Didier EBO

INTRODUCTION

Le Professeur Ebo, a présenté durant cet exposé les résultats de 17 ans (2001-2018) de recherche dans son département concernant les réactions d'hypersensibilité, réactions survenues dans les deux heures suivant une anesthésie générale et intervention chirurgicale. Ont été exclues de cette étude, les réactions survenant plus de 2 heures après l'intervention, les réactions non liées à la dégranulation des mastocytes, les bronchospasmes ou hypotensions liés à l'asthme ou à des pathologies cardiaques. 688 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces 688 patients, 608 réactions d'hypersensibilité ont été retrouvées. L'âge médian était de 46.7 ans, avec cependant une atteinte de tous les âges. Le sexe ratio était de 2 femmes pour 1 homme. Seule exception, une prédominance masculine pour les allergies à la Chlorexidine (graphique 1).

CLASSIFICATION DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

La classification de la sévérité des réactions péri-opératoires permet de guider la prise en charge initiale et le traitement de ces réactions.

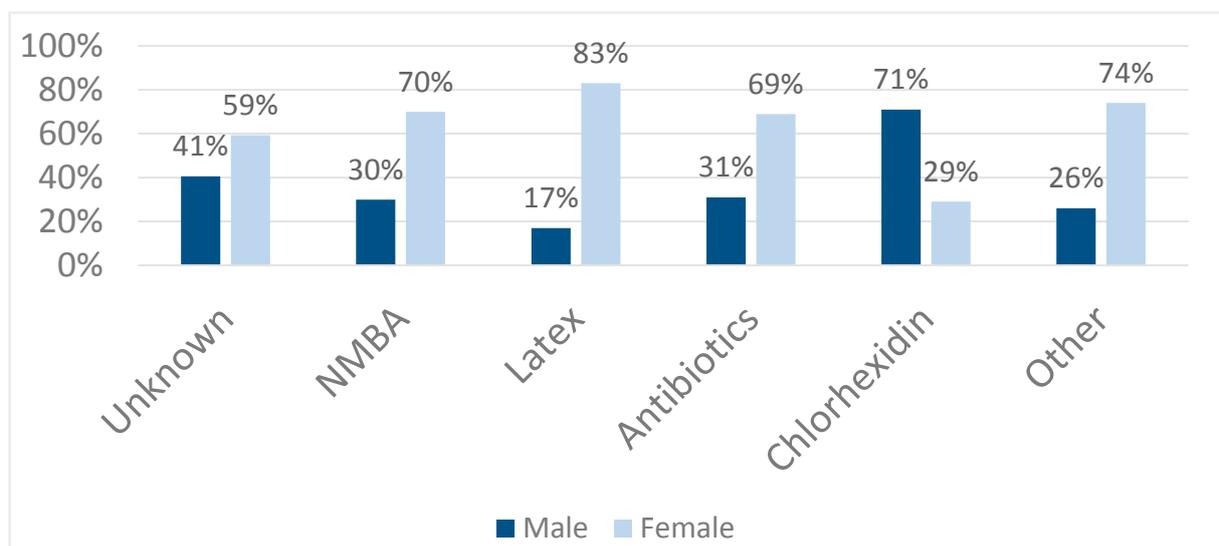
Une classification de 5 grades est utilisée, publiée par le NAP6 (*national auditproject*) (Tableau 1).

Dans l'étude rapportée par le Professeur Ebo, 2/3 des patients ont eu une réaction de grade 3 et 4, qualifiées d'anaphylaxie. Toutefois, le Professeur Ebo encourage les anesthésistes à référer les grades « non anaphylactiques » (grades 1 et 2) afin de réaliser un bilan pour ces patients également.

TABLEAU 1. Grading perioperative hypersensitivity/anaphylaxis used for determining inclusion or exclusion in the Sixth National Audit Project (NAP6) project

Grade	Features	NAP6
1 Not life-threatening	Rash, erythema, swelling (any of)	Hypersensitivity-excluded
2 Not life-threatening	Unexpected hypotension-not severe (e.g. not requiring treatment) Bronchospasm-not severe (e.g. not requiring treatment) or both +/- grade 1 feature	Hypersensitivity-excluded
3 life-threatening	Unexpected severe hypotension, and or severe bronchospasm, and or swelling with actual or potential airway compromise +/- grade 1 features	Included if perioperative anaphylaxis suspected
4 life-threatening	Fulfilling indications for cardiopulmonary resuscitation (systolique < 50mmHg)	Included if perioperative anaphylaxis suspected
5 fatal	Fatal	Included if perioperative anaphylaxis suspected

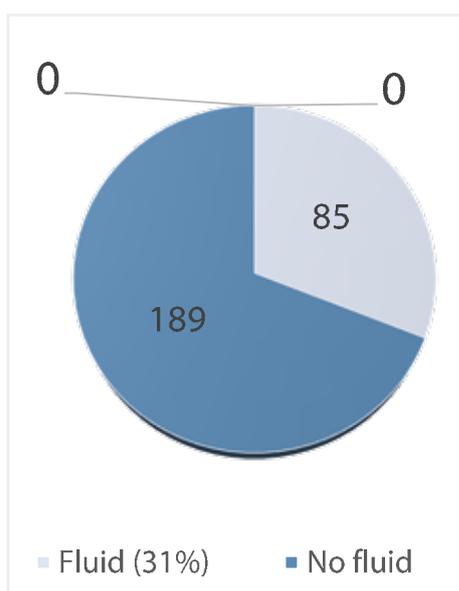
GRAPHIQUE 1. Sexe ratio



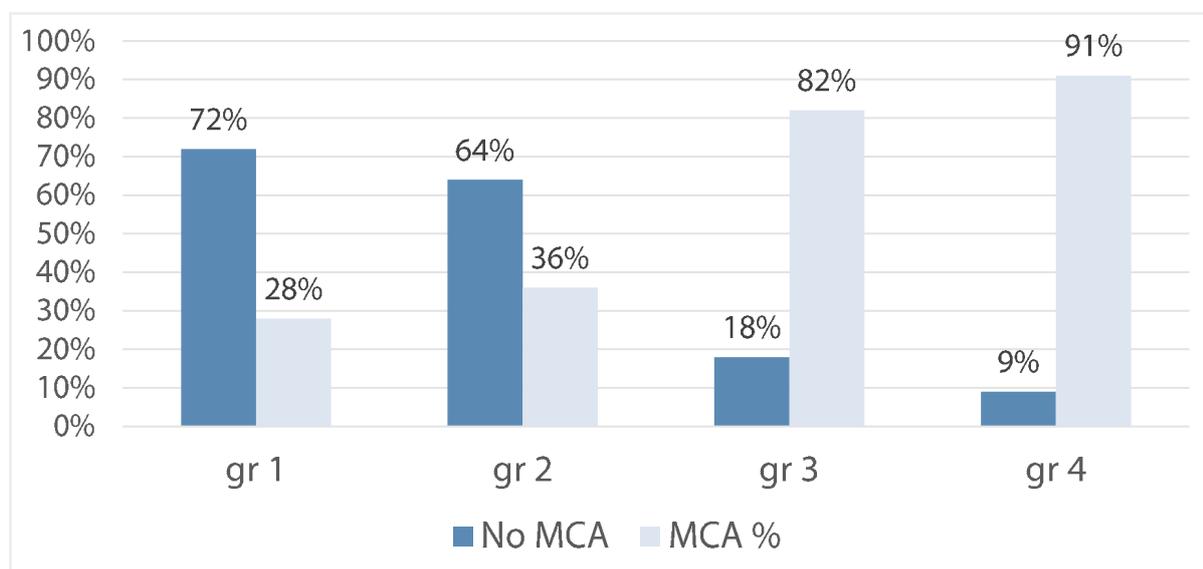
TRAITEMENT DE LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

Dans la cohorte de patients étudiée, l'adrénaline était surtout utilisée dans les réactions de grade 3 et 4. Il ressort néanmoins que près de 20% des grades 4 n'ont pas bénéficié d'adrénaline intra-veineuse. Un deuxième élément troublant concerne le remplissage ; seul 31% des patients ayant une réaction de grade 3 et 4 ont été perfusés (graphique 2). 11% des patients de l'étude ont bénéficié d'une réanimation. L'intervention chirurgicale a dû être interrompue pour 1/3 des patients (28%) mais concernait environ pour la moitié des grades 3 et 4. Il n'est cependant pas toujours nécessaire d'interrompre l'intervention. C'est aux anesthésistes de décider de suspendre l'intervention ou non selon l'importance de la réaction et la nécessité de l'intervention (chirurgie carcinologique vs. esthétique,...), balance bénéfique/risque.

GRAPHIQUE 2. Nombre de patients ayant eu une réaction de grade 3 et 4 qui ont été perfusés : 85/274 (31%)



GRAPHIQUE 3. MCA vs severity (n= 251)



DOSAGE DE LA TRYPTASE

Le dosage sérique de la tryptase, marqueur d'activation mastocytaire (MCA), est une analyse à effectuer dans le décours immédiat de la réaction. **Le dosage doit se faire entre 30 et 90 minutes après la réaction.** Un dosage réalisé trop tôt ou trop tard expose à des faux négatifs. Ce dosage ne nous renseigne pas sur la cause de la réaction mais sur la pathogenèse.

Le seuil classique de 11.4 µg/L est à abandonner. Le seuil d'activation mastocytaire dépend de la tryptase de base. On considère une activation mastocytaire lorsque le dosage de la tryptase dépasse le seuil calculé par la formule suivante : (tryptase basale X 1.2) + 2.

Exemple pour une tryptase de base de 5 : $(5 \times 1.2) + 2 = 8$.

La tryptase de base est dosée entre 24h et 8 semaines après la réaction.

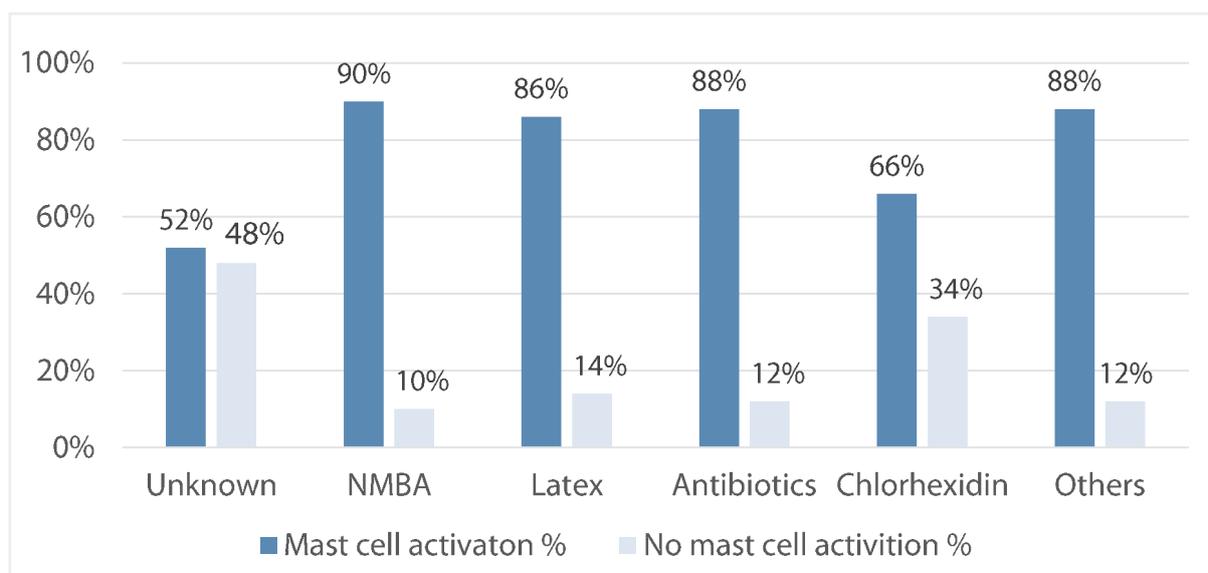
Il faut doser la tryptase dans tous les grades. L'activation des mastocytes est principalement retrouvée dans les réactions de grade 3 et 4 (dans 90% des cas) mais aussi dans les grades non anaphylactiques, grades 1 et 2 (dans 1/3 des cas) (graphique 3).

IDENTIFICATION DE LA CAUSE DE LA RÉACTION

La sévérité de la réaction et l'activation mastocytaire (MCA) ne sont pas prédictives de la cause. De même le temps entre l'administration et la survenue de la réaction n'est également pas prédictif de la cause (graphique 4). Dans l'étude du Professeur Ebo, l'agent causal n'a pu être déterminé que dans 1/3 des cas.

Un diagnostic a pu être établi dans 40% des grades 3 et 4 sans activation des mastocytes et dans 90% avec activation des mastocytes. Pour les grades 1 et 2, avec ou sans activation des mastocytes, une cause a été identifiée dans la moitié des cas. **Il est dès lors important d'effectuer les tests également chez les patients ayant eu une réaction de grade 1 et 2 ou sans activation mastocytaire.**

GRAPHIQUE 4. Mastcell activation vs cause



Les causes varient d'un pays à l'autre (Tableau 2) : dans la plupart des pays, les curares prennent la première place et devancent les antibiotiques (dont la prévalence est en augmentation), le latex (prévalence en diminution) et la chlorhexidine.

Les tests *in vitro* restent intéressant à réaliser (IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles) même au-delà de 3 ans après la réaction initiale, malgré certaines publications récentes dénonçant une baisse de sensibilité au-delà de 3 ans.

TABLEAU 2. Agent causal des réactions d'hypersensibilité selon la localité

Author	Place	Year	N	N° 1	N°2	N°3
Garvey et al.	Den	2001	68	Chlorhexidine (19%)	AB (14%)	NRL (2%)
Karila et al.	Fr	2005	68	NMBA (60%)	NRL (27%)	Colloid (7%)
Harboe et al.	No	2005	83	NMBA (93%)	NRL (5%)	Colloid (2%)
Lobera et al.	Sp	2008	48	AB (44%)	NMBA (37%)	Pyrazolones (7%) NRL (7%)
Gurrieri et al.	US	2010	38	AB (50%)	NMBA (11%)	/
Mertes et al.	Fr	2011	2516	NMBA (58%)	NRL (20%)	AB (13%)
UZA	FI	2018	608	NMBA (29%)	NRL (12%)	AB (10%) N°4: chlorhexidine (5%)

CURARES (NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS NMBA)

ROCURONIUM (ESMERON®)

Le Rocuronium, curare non dépolarisant de la famille des aminostéroïdes, est le curare le plus fréquemment utilisé. Les curares non dépolarisants de la famille des benzylisoquinolones tels que le Mivacurium (Mivacron®), Cisastracurium (Nimbex®), Atracurium (Tracrium®) sont parfois également administrés mais moins fréquemment (graphique 5).

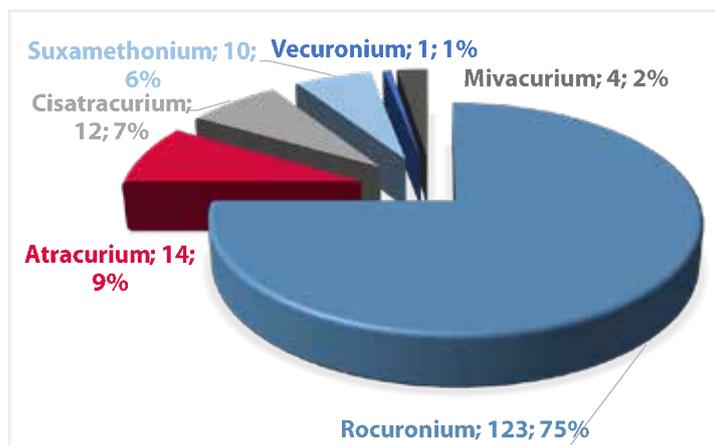
L'hypersensibilité allergique au Rocuronium est déterminée par trois tests : les tests cutanés (prick tests et intradermo réactions), le test d'activation des basophiles (TAB) et les IgE spécifiques.

Les valeurs prédictives positive et négative de ces tests ne sont pas très bonnes. Il existe 10-15% de non répondeur pour les TAB (Tableau 3).

L'algorithme actuellement proposé afin d'établir le diagnostic se base initialement sur la clinique et le dosage de la tryptase sérique (lors de la réaction et en comparaison de la tryptase basale). Lorsque les tests cutanés (prick et IDR) sont positifs, le diagnostic est établi (PPV= 98%, NPV= 96%). Lorsque ceux-ci s'avèrent négatifs, le test d'activation des basophile est effectué et s'il est positif, le diagnostic est établi (PPV= 97%, NPV = 75%). Dans le cas contraire, les IgE spécifiques sont dosés, s'ils sont positifs, un test de provocation est recommandé (bien que difficilement réalisable pour les curares, possible à dilution 1/100^{ème}). Dans le cas contraire, lorsque les trois tests sont négatifs, le diagnostic d'hypersensibilité allergique immédiate peut être exclu.

Dans le cas des curares, les tests d'activation des basophiles permettent le diagnostic dans 8% des cas lorsque les tests cutanés sont négatifs (seuil du TAB Rocuronium est de 4%) et leur sensibilité est évaluée à 60-65% pour ces molécules. Les tests cutanés restent cependant le bilan à réaliser en première ligne.

GRAPHIQUE 5. NMBA (n=164)



Les IgE spécifiques seuls ne sont, quant à eux, pas suffisant pour établir le diagnostic d'hypersensibilité aux curares.

OPIACÉS

Le diagnostic hypersensibilité aux morphiniques ne peut être posé ni avec les IgE spécifiques, ni avec les tests cutanés. En effet, les tests cutanés n'aide pas à établir un diagnostic dans le cas des morphiniques, la codéine étant par exemple utilisée comme témoins positif lors de la réalisation des prick tests. Les IgE spécifiques de la morphine sont des marqueurs de sensibilisation aux ammoniums quaternaires et tertiaires et non d'hypersensibilité aux opiacés. Ils sont positifs lors d'une hypersensibilité au rocuronium mais pas lors d'une hypersensibilité à l'atracurium.

Par ailleurs, les IgE spécifiques aux graines de pavot et aux morphiniques sont positifs dans 10% de la population, particulièrement chez les patients atopiques. Il est important donc de ne pas se baser sur ceux-ci pour établir un diagnostic de réaction allergique à la morphine et codéine.

Les réactions allergiques vraies aux morphiniques sont très rares (10 cas décrits dans la littérature). Les opiacés sont des histamino-libérateurs non spécifiques et les réactions observées sont donc bien souvent des réactions d'hypersensibilité non-allergiques.

ANTIBIOTIQUES

La Céphazoline est responsable de 90% des réactions aux antibiotiques. La concentration des tests cutanés est à augmenter à 2mg/ml pour éviter les faux négatifs. Il n'y a actuellement pas d'apport des TAB, aucun patient ayant des tests cutanés négatifs à la céphalosporine n'ayant eu un TAB positif.

CHLOREXIDINE

La chlorexidine représente la 4^{ème} cause de réaction péri-opératoire. Le diagnostic d'hypersensibilité est basé sur les trois tests, tests cutanés, TAB et IgE spécifiques.

TABLEAU 3. Diagnostic des hypersensibilités au Rocuronium : Leysen J *et al.* Allergy 2011

	Skin test	BAT	sIgE
Sensitivity	98 % (CI 95%: 92-99)	80 % (CI 95%: 73-83)	83 % (CI 95%: 74-89)
Specificity	96 % (CI 95%: 86-99)	96 % (CI 95%: 84-99)	72 % (CI 95%: 58-83)
Positive predictive value	98 % (CI 95%: 92-99)	97 % (CI 95%: 88-100)	83 % (CI 95%: 74-89)
Negative predictive value	96 % (CI 95%: 86-99)	75 % (CI 95%: 67-75)	72 % (CI 95%: 58-83)

La chlorexidine est un allergène à ne pas négliger. Il existe des hypersensibilités immédiates de type I à la chlorexidine présente notamment sur des cathéters intra-veineux. Les réactions se manifestent généralement dès la mise en place du cathéter. On retrouve également de la chlorexidine dans les gels utilisés pour introduire une sonde urinaire, la réaction est dans ce cas généralement plus lente.

Il existe également des hypersensibilités immédiates ou retardées par contact transdermique lors de désinfection de plaie.

À RETENIR

- La tryptase est importante à doser, elle ne renseigne pas sur la cause de la réaction mais sur le mécanisme de celle-ci (allergique ou non allergique). Elle est à doser entre 30 et 90 minutes après la réaction. Le seuil classique de 11.4 est à abandonner car il existe une activation des mastocytes bien en dessous de ce seuil. Elle doit avant tout être comparée à la tryptase basale.
- La sévérité de la réaction, et la présence d'une activation des mastocytes ne renseignent pas sur l'agent causal.
- Le dosage du complément C4 est à réaliser en cas d'angioedème isolé.
- Il existe un questionnaire SARB ([www.Sarb.be/site/assets/files/2012/survey\(sarb\).pdf](http://www.Sarb.be/site/assets/files/2012/survey(sarb).pdf)) qu'il est important de compléter en cas de réaction dans le décours d'une anesthésie. Ce questionnaire permet d'établir une description de la réaction survenue afin de faciliter les tests allergologiques qui seront faits dans un second temps. Il répertorie également les différents centres d'Allergologie.
- Les réactions de grade 1 et 2 doivent aussi bénéficier d'un bilan notamment par des tests cutanés.
- Il faut abandonner les IgE spécifiques comme test unique pour établir un diagnostic (faible sensibilité, nombreux faux positifs).
- Il existe une double sensibilisation dans 5-7% des cas, il est donc important de tester tous les produits utilisés par l'anesthésiste mais aussi ceux utilisés lors de la chirurgie.

DERMATITES DE CONTACT ATYPIQUES

Olivier Aerts

POUR CHAQUE ECZÉMA INEXPLIQUÉ IL FAUT RÉALISER DES PATCH TESTS

EXEMPLE 1

Le **slime**, nouveau jeu à la mode chez les enfants, est fabriqué à partir de détergents, de farine et de mousse à raser. Certains allergènes puissants s'y retrouvent comme les fragrances ou la méthylisothiazolinone. Ceux-ci occasionnent un eczéma palmaire qui peut être vésiculeux, voire vesiculo-bulleux. Des dermatites irritatives sont également rapportées (Photo 1).

PHOTO 1. Eczéma vésiculeux, sensibilisation aux slimes



EXEMPLE 2

Un eczéma résistant aux dermocorticoïdes dans un contexte de dermatite atopique doit faire l'objet de patch test afin d'exclure un eczéma de contact surajouté. Par exemple, une patiente souffrant depuis de nombreuses



PHOTO 2. Eczéma de la face postérieure des cuisses, sensibilisation au bois

années de dermatite atopique présentait un eczéma persistant sur la face postérieure des cuisses malgré un traitement locale bien conduit. Des patch tests ont été effectués et ont mis en évidence une sensibilisation au bois de la planche des toilettes (Photo 2).

EXEMPLE 3

L'**eczéma de contact au nickel** peut donner le change pour une gale, un eczéma papuleux en regard des ceintures ou des boutons de pantalon mais également des réactions à distance (-ide) (Photo 3).

PHOTO 3. Eczéma papuleux, hypersensibilisation au nickel



EXEMPLE 4



PHOTO 4. Eczéma hyperkératosique à l'Acétophenone azine des semelles EVA

L'Acétophenone azine retrouvé dans les mousse EVA (éthylène vinyl acétate) des protèges tibia, des tongs, et de certaines chaussures, peut provoquer des eczemas d'allure atypique, hyperkératosiques et dyshydrosiques de la plante des pieds et de la face antérieure du tibia (Photo 4). Les tests cutanés s'effectuent avec des échantillons des protèges tibias. Il faut prévoir des échantillons de taille suffisante lors de la réalisation des tests à savoir au minimum de

5 x5 cm. Le nickel est également un allergène qui peut se présenter sous forme d'un eczéma hyperkératosique ou sous forme de callosités palmaires.

EXEMPLE 5

La **paraphénylène diamine (PPD)**, colorant azoïque présent notamment dans les teintures capillaires, les tatouages au henné noir ou les textiles de couleur foncée, peut provoquer des eczémas bulleux et œdèmes à ne pas confondre avec un angioedème. La photo 5 montre un exemple de réaction angioœdémateuse lors de teintures capillaires à base de PPD (Photo 5).

PHOTO 5. Oedème des paupières et eczéma bulleux du visage et des paupières lors d'une coloration capillaire contenant de la PPD



UNE ALLERGIE DE CONTACT PEUT COMPLIQUER D'AUTRES DERMATOSES

EXEMPLE 1

Un patient, atteint de psoriasis en plaques, présente au niveau du pouce une plaque de « psoriasis » résistante aux dermocorticoïdes. À la prise de sang, on retrouve une hyperéosinophilie. Des patchs tests sont effectués et mettent en évidence une sensibilisation aux thiurams, accélérateur de vulcanisation du caoutchouc (Photo 6).



PHOTO 6. Sensibilisation au thiuram mix

À l'anamnèse détaillée, le patient rapporte utiliser de manière très régulière un dé à coudre en caoutchouc dont la composition révélera la présence de thiurams.

ALLERGIE DE CONTACT : AUSSI NON-ECZÉMATIFORME

EXEMPLE 1 : ÉRYTHÈME POLYMORPHE

Une patiente présente une lésion inflammatoire récidivante du menton, associée à une chéilite et une hyperpigmentation post-inflammatoire. À l'histologie, on retrouve des arguments en faveur d'un érythème polymorphe (vacuolopathie, kératinocytes nécrotiques et infiltrat lymphocytaire). Les allergies de contact qui se manifestent sous la forme d'érythème polymorphe sont souvent provoquées par des allergènes puissants. Dans le cas de cette patiente, il s'agit d'un eczéma de contact à sa flûte à bec contenant des bois tropicaux (l'allergène est une quinone, la primine) (Photo 7).



PHOTO 7. Hypersensibilité aux quinones des bois tropicaux

La réglisse, bois sucré doux, est également un allergène pouvant provoquer des dermatites de contact dont l'histologie évoque un érythème polymorphe. De même, le Pao ferro, un autre bois tropical, mais également l'huile de laurier et la propolis peuvent provoquer des dermatites de contact à type d'eczéma ou d'érythème polymorphe.

Notons encore que l'oxyde de vitamine K, qui se retrouve dans les cosmétiques (Photo 8), la diphencyprone (Photo 9), utilisée dans le traitement des verrues vulgaires, ou encore le caoutchouc sont aussi des pourvoyeurs de dermatite de contact à type d'érythème polymorphe généralisé ou localisé.



PHOTO 8. Réaction érythème polymorphe-like sur oxyde de vitamine K1

PHOTO 9. Réaction bulleuse suite à l'application de diphencyprone accompagnée d'une éruption érythème polymorphe-like



EXEMPLE 2 : ÉRUPTIONS LICHÉNOÏDES

Les réactions lichénoïdes de contact se manifestent essentiellement sur les muqueuses. Il s'agit de lésion unilatérale ou bilatérale des muqueuses buccales ou de la langue en regard d'une prothèse dentaire contenant des métaux. Les métaux les plus fréquemment en cause sont le nickel (appareils orthodontiques), le palladium, le chrome et le cobalt mais aussi le platine, le cuivre et le zinc (Photo 10). Les lésions disparaissent lorsque l'on ôte les prothèses.



PHOTO 10. Dermatite de contact lichénoïde des muqueuses buccales sur nickel

Les allergies de contact aux méthacrylates également utilisés dans la fabrication de prothèse dentaire, peuvent se manifester sous forme d'ulcérations, de stomatites ou de réactions lichénoïdes. Les méthacrylates plus fréquemment mis en cause sont le méthyl méthacrylate (MMA), 2-hydroxyéthyl méthacrylate (2-HEMA), Bisphénol A-glycidyl méthacrylate (Bis-GMA) (Photo 11). Pour éviter les faux négatifs, les méthacrylates utilisés pour la réalisation des patchs tests doivent être conservés au frigo car ils sont très volatiles. Une lecture tardive après 7 jours doit également être effectuée.

PHOTO 11. Ulcérations et stomatite causée par un contact aux méthacrylates



La méthylisothiazolinone, utilisée comme agent conservateur dans certains savons, peut elle aussi donner des réactions lichénoïdes des muqueuses. Des cas d'allergie de contact d'allure lichénoïdes des muqueuses buccales ont été rapportés suite au port de prothèses dentaires nettoyées avec du savon vaisselle contenant cet allergène.

EXEMPLE 3 : HYPERPIGMENTATION

Les fragrances, le nickel et les colorants azoïques sont pourvoyeurs de dermatite de contact avec hyperpigmentation ou d'allergie de contact à type de lichen pigmenté. Ceci s'observe essentiellement chez les patients de phototype foncé (Photos 12 et 13).



PHOTO 12-13. Allergie de contact à type d'hyperpigmentation au « green tea » et au « chandan bindi »

EXEMPLE 4 : DÉPIMENTATION, LEUCODERMIE, VITILIGO DE CONTACT

La résine paratertiaire butylphénol formaldéhyde (R-PTBPF) utilisé dans l'assemblage des cuirs, peut également provoquer un eczéma de contact avec une dépigmentation résiduelle (Photo 14).



PHOTO 14. Dépigmentation du dos des pieds suite à une allergie de contact au R-PTBPF

Notons encore que les dérivés de catéchol et phénol (retrouvé notamment dans le silicone des lunettes de piscine), la PPD (contenu dans les colorants pour les cheveux ou la barbe), et les thiourées (contenu dans la bande élastique de CPAP) peuvent provoquer des allergies contacts avec dépigmentations (Photo 15).

Rappelons également que *des pelades* sont décrites au décours d'allergie de contact à la PPD.



PHOTO 15. Dépigmentation sur un contact aux dérivés de catéchol et phénol, PPD, thiourée

EXEMPLE 5 : PURPURA

Les patch tests au cobalt donne souvent une lecture purpurique, mais celle-ci doit être considérée comme irritative.

Des allergies de contact aux colorants vestimentaires peuvent prendre l'aspect clinique et histologique de capillarite purpurique. Les tests cutanés doivent être réalisés avec les colorants contenus dans la batterie standard européenne ainsi qu'avec des morceaux des textiles portés (pour la réalisation des tests, il est conseillé de tremper le textile dans de l'acétone éthanol et de l'eau) ce qui permet de concentrer l'allergène.

Le Dimethyldithiocarbamylbenzothiazole sulfide (DMTBS), dérivé du caoutchouc que l'on retrouve dans les chaussures notamment, peut également provoquer des réactions de contact purpuriques des pieds mimant une acrocyanose (Photo 16).



PHOTO 16. Contact à la DMTBS

EXEMPLE 6 : RÉACTIONS LYMPHOMATOÏDES

Les pseudolymphomes et des dermatites de contact lymphomatoïdes B sont décrits lors de contacts avec le diméthyl fumarate (anti-moisissure retrouvé notamment dans des canapés), la méthyisothiazolinone et la chlorométhylisothiazolinone.

À l'histologie des eczémas de contact lymphomatoïdes, on retrouve principalement un infiltrat de lymphocytes T et d'éosinophiles. La présence de ces derniers doit donc orienter le diagnostic et faire suspecter une allergie de contact. Les patients ayant un pseudolymphome doivent être suivis car l'évolution vers un lymphome vrai existe.

EXEMPLE 7 : LÉSIONS PUSTULEUSES

Les métaux provoquent des réactions pustuleuses par irritation chez les patients atopiques. Les fragrances, les biguanides et les médicaments comme le diltiazem, ou encore les antibiotiques topiques (clindamycine) peuvent provoquer des allergies de contact d'allure pustuleuse voire même des PEAG (pustuloses exanthématiques aiguës généralisées).

Il existe des contacts allergiques pouvant aggraver un psoriasis pustuleux palmoplantaires, notamment aux métaux, caouthoucs (thiuram, carbamates) et aux fragrances.

PHOTO 17. Réaction Sweet pustuleux like sur PPD



La PPD et certains compléments alimentaires peuvent déclencher par allergie de contact un syndrome de Sweet-like d'allure pustuleuse ou varioliforme (Photo 17). Cliniquement, on peut retrouver des plaques érythémateuses infiltrées dermiques et hypodermiques bien délimitées, pustuleuses, évoluant de manière centrifuge, accompagnées de symptômes généraux, arthralgie, fièvre et altération de l'état général. À l'histologie, on retrouve un infiltrat neutrophilique mais également éosinophilique.

EXEMPLE 8 : LÉSIONS GRANULOMATEUSES

Les métaux comme le palladium que l'on retrouve dans les prothèses dentaires, dans les bijoux (piercings, boucles d'oreilles) et dans les pace-makers peuvent donner des réactions de contact allergique granulomateuses.

L'aluminium contenu dans certains vaccins peut provoquer des granulomes au site d'injection. Il s'agit d'une allergie de contact transitoire qui peut disparaître en quelques années. Ces réactions ne sont pas une contre-indication à la vaccination. Pour éviter ce type de réaction, la vaccination peut être réalisée plus profondément en intramusculaire. L'allergie de contact à l'aluminium contenu dans les vaccins peut également se manifester sous la forme d'une pseudocellulite.

Les poly-méthylmethacrylates (PMMA), injectés dans les fesses, les lèvres pour leur donner un aspect rebondi ou pulpeux, provoquent des réactions allergiques retardées granulomateuses difficiles à traiter.

EXEMPLE 9 : ÉRUPTIONS GÉNÉRALISÉES

Les dermatites de contact systémiques se présentent sous forme d'éruptions accompagnées de fièvre, de plaintes systémiques comme des troubles respiratoires, conjonctivite, atteinte des muqueuses etc. La sensibilisation se fait par voie cutanée et l'élicitation par voie systémique (re-exposition orale, intra-veineux, intra-musculaire, ou par voie d'inhalation à l'allergène auquel le patient s'est sensibilisé par voie cutanée). Ce type de réaction est dose dépendante. Trois formes principales de réactions induites par exposition systémiques à un allergène de contact sont décrites: éruption généralisée, atteinte des grands plis (Babouin) et atteinte palmoplantaire à type de dyshidrose.

Éruptions généralisées

Un exemple connu, est celui d'un enfant ayant avalé une pièce de monnaie et qui développe une éruption maculopapuleuse généralisée, associée à de la fièvre et une altération de l'état général. Il s'agit d'une éruption généralisée sur le nickel contenu dans la pièce de monnaie ingérée. Nickel également retrouvé dans le stérilet Essure®, provoquant le même tableau clinique d'éruption eczématiforme généralisée chez les patientes sensibilisées.

Atteinte des plis ou syndrome de Babouin

L'atteinte des grands plis ou syndrome de Babouin est une dermatite de contact systémique après sensibilisation par contact cutané. Il peut être provoqué par des métaux comme le nickel, la phénoxyméthylpénicilline, l'ampicilline, la cimétidine, l'hydroxyurée, la pseudoéphédrine, l'aminophylline, le mercure et l'héparine. Le syndrome de Babouin est à ne pas confondre avec le SDRIFE qui atteint également les grands plis mais survient par exposition systémique à l'allergène sans contact préalable. Le Diltiazem, les compléments alimentaires, les probiotiques en sont des pourvoyeurs (Photo 18).



PHOTO 18. SDRIFE sur des probiotiques

Dyshidrose palmo-plantaire

Devant une dyshidrose palmoplantaire sévère ou résistant au traitement, penser aux allergies de contact par voie systémique, exemple le cobalt contenu dans le Befact forte ou l'exposition systémique au nickel contenu dans les aliments notamment. (Photo 19)



PHOTO 19. Dyshidrose sévère causée par le cobalt contenu dans les comprimés de Befact forte.

CONCLUSION

- L'allergie de contact, ce n'est pas que l'ECZÉMA de contact typique, mais une grande variété de tableaux cliniques allant d'une résistance inhabituelle au traitement à des éruptions mimant d'autres dermatoses.
- Pour chaque eczéma inexplicable ou ne répondant pas à un traitement bien conduit, il est important de bien détailler l'anamnèse et de penser à réaliser des patch tests.
- Les allergènes de contact ne cessent d'évoluer et changent notamment au gré de la législation ou des phénomènes de mode. Un interrogatoire minutieux et des tests cutanés avec des batteries spécifiques mais surtout avec tous les produits manipulés ou utilisés par le patient est indispensable.

RÉFÉRENCES

1. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R *et al.* The Incidence of Perioperative Hypersensitivity Reactions: A Single - Center, Prospective, Cohort Study. *Anesth Analg.* 2015;121: 117 - 23.
2. Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Vercauteren M, Lambert J, Weyler JJ, Stevens WJ, Ebo DG. Allergy to rocuronium: from clinical suspicion to correct diagnosis. *Allergy.* 2011; 66: 1014-1019.
3. Leysen J, Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: tackling an unmet need. *Clin Exp Allergy.* 2014 Aug;44 (8):1069-75.

AFFILIATIONS

- ¹ Département de Dermatologie, Université Catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium
- ² Département de Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerp, Antwerp, Belgium
- ³ Département de Dermatologie, Grand hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgium
- ⁴ Département de Immunologie, Allergologie, Rhumatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerp, Antwerp, Belgium

LIFE CHANGES

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

You don't prescribe a
treatment, you prescribe
an open mind

Complete and durable skin clearance¹

**1 patient sur 2 atteint et maintient un PASI 100
avec déjà des données jusqu'à 3 ans¹**

Traitement pour les patients adultes atteints de
psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont
éligibles à un traitement systémique²

Tremfya[®]
(guselkumab)



1. Griffiths, et al., Fall Clinical Dermatology 2018 (poster presentation); 2. RCP Tremfya

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 λ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées (≥ 65 ans):** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées versus placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), très rare ($< 1/10 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: **Très fréquent:** Infections des voies respiratoires supérieures. **Fréquent:** Gastro-entérite; infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. Affections du système immunitaire: **Peu fréquent:** Hypersensibilité. Affections du système nerveux: **Fréquent:** Céphalée. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Urticaire; **Peu fréquent:** Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Erythème au site d'injection; **Peu fréquent:** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables:** **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be) **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

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

Janssen-Cilag NV

Janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Arrêt cardiaque lié à une embolie pulmonaire traité avec succès par thrombolyse systémique : Prise en charge et résultat

Carmen Bartha*, Ruxandra-Iulia Milos **, Michele Yerna *, Alina Petrica ***

Pulmonary embolism-related sudden cardiac arrest successfully treated with systemic thrombolysis: management and outcome

Sudden cardiac arrest caused by pulmonary embolism (PE) is highly refractory to conventional cardiopulmonary resuscitation (CPR). Systemic thrombolytic therapy has been shown useful for return of spontaneous circulation on patient resuscitation. Nevertheless, thrombolysis during CPR is still controversial due to the risks of severe bleeding complications. While the work-up for securing PE diagnosis can delay therapy initiation, thrombolysis should be administered as early as possible when it is considered during CPR. Thus, in selected cases presenting features highly indicative of PE, the pragmatic initiation of thrombolysis under ongoing CPR could significantly improve the patient outcome.

KEY WORDS

Cardiopulmonary arrest, cardiopulmonary resuscitation, pulmonary embolism, alteplase, thrombolytic therapy

L'arrêt cardiaque induit par une embolie pulmonaire (EP) est le plus souvent résistant à la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) conventionnelle. La thérapie avec thrombolyse systémique peut être efficace pour obtenir le rétablissement de la circulation spontanée chez ce type de patients. La thrombolyse pendant la RCP reste controversée en raison des risques de complications hémorragiques sévères. Alors que les investigations nécessaires pour établir le diagnostic d'EP définitif peuvent retarder l'initiation du traitement, lorsque la thrombolyse est envisagée pendant la RCP, le succès de la thrombolyse dépend de la rapidité de son administration. Ainsi, dans certains cas présentant des caractéristiques très révélatrices d'une EP, l'initiation pragmatique de la thrombolyse en cours de RCP pourrait améliorer considérablement le pronostic du patient.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'arrêt cardiaque dû à une embolie pulmonaire est grevé d'un taux de mortalité élevé.
- L'initiation de la thrombolyse peut être retardée par les investigations nécessaires pour confirmer l'EP.
- Un diagnostic rapide de l'EP est essentiel, car l'administration d'un traitement thrombolytique peut améliorer considérablement le pronostic du patient.

Que nous apporte cet article ?

- L'article insiste sur la nécessité d'identifier rapidement les caractéristiques très révélatrices d'EP comme cause d'arrêt cardiaque.
- Dans certains cas d'urgence, le clinicien doit identifier correctement les patients présentant une probabilité clinique élevée d'EP et optimiser le rapport bénéfice/risque de la thrombolyse systémique pour le traitement de l'arrêt cardiaque dû à l'EP.
- Le clinicien doit également sélectionner un agent thrombolytique approprié et un protocole d'administration adéquat.

What is already known about the topic?

- Cardiac arrest due to pulmonary embolism bears a high mortality and morbidity rate.
- The initiation of thrombolysis can be delayed by the work-up for confirming PE.
- A prompt diagnosis of PE is critical, as thrombolytic therapy initiation may significantly improve patient outcome.

What does this article bring up for us?

- The article highlights the need to quickly identify the features associated with a high likelihood of PE at the origin of cardiac arrest.
- In certain emergency cases, the clinician must correctly identify patients with a high clinical probability of PE and optimize the risk-benefit ratio of initiating systemic thrombolysis for managing PE-related cardiac arrest.
- The clinician must select an appropriate thrombolytic agent and dosing protocol.

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie potentiellement mortelle. L'EP représente environ 3 à 5% des hospitalisations pour arrêt cardiaque (1, 2), et la mortalité par arrêt cardiaque dû à une EP atteint jusqu'à 15% des décès hospitaliers (3). Les directives actuelles recommandent la thrombolyse comme traitement principal pour les patients à haut risque ou les patients atteints d'EP massive (4, 5). Cependant, dans le cadre d'un arrêt cardiaque provoqué par une embolie pulmonaire aiguë avérée ou suspectée, il est suggéré d'administrer un médicament fibrinolytique, malgré que cette option repose sur très peu de preuves provenant d'essais randomisés (1,6-8). Toutes les guidelines publiées récemment admettent que la plupart des contre-indications à la thrombolyse doivent être considérées comme relatives chez les patients atteints d'une EP à haut risque et mettant leur vie en danger (4, 5, 9).

CAS CLINIQUE

Nous présentons le cas d'une femme de 74 ans, sans pathologie cardio-pulmonaire connue, éthylo-tabagique. Elle présente une dyspnée progressive depuis 3 jours, raison pour laquelle son médecin généraliste est consulté. Lors de l'examen, elle perd brutalement connaissance, avec une récupération progressive de l'état de conscience une fois la patiente installée en décubitus. L'équipe de Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) appelée sur place trouve la patiente consciente, se plaignant d'une sensation de faiblesse générale avec des sudations profuses, une polygnée, des extrémités froides et cyanosées, sans douleur thoracique. La pression artérielle (PA) est de 90/60 mm de Hg, la fréquence cardiaque (FC) de 110 / min et la saturation artérielle en oxygène (SpO₂) de 90% au masque à haute concentration. L'électrocardiogramme (ECG) montre un bloc de branche droit complet – BBD (Figure 1), dont la préexistence n'a pu être établie, et l'absence de signe ischémique aigu.

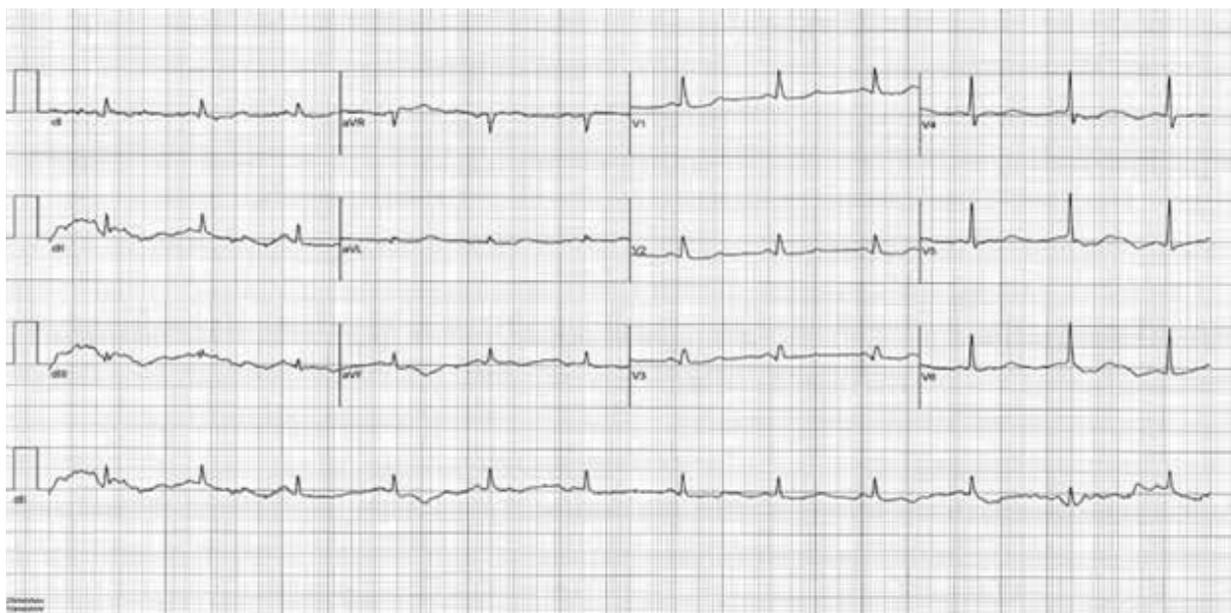
Pendant le transport en ambulance, la patiente présente un arrêt cardiaque par passage en AESP. La réanimation cardio-pulmonaire (RCP) est alors initiée par des compressions thoraciques mécaniques (manuelles puis par dispositif automatisé), l'administration d'adrénaline selon l'algorithme de l'*European Resuscitation Council* (ERC) et une ventilation au masque puis via une intubation endotrachéale. Après 6 minutes de RCP, une fibrillation ventriculaire est induite indiquant une défibrillation par choc électrique externe d'emblée efficace permettant d'obtenir le rétablissement d'une circulation spontanée (*Return of Spontaneous Circulation*, ROSC). En arrivant à l'hôpital, elle reste cependant hémodynamiquement instable, avec une pression artérielle (PA) systolique de 80 mmHg sous support inotrope. On note cependant la présence d'efforts respiratoires spontanés.

Les analyses de sang effectuées aux urgences ont révélé des D-dimères positifs, des marqueurs cardiaques normaux, une fonction rénale normale, des enzymes hépatiques légèrement élevées et une acidose mixte (Na=144 mmol/l, K=3.9mmol/l, Ca=2.47 mmol/l, acide lactique =9.74 mmol/l, Ph=7.08, Bicarbonate=12). Après l'évaluation initiale, on déplore un nouvel arrêt cardiaque, de nouveau sur une AESP et rendant nécessaire la reprise de la RCP. Nous avons évalué la probabilité clinique d'EP en utilisant le score de Genève révisé. Notre patiente n'a rencontré que les critères d'âge (74 ans) et de fréquence cardiaque (110 / min), déterminant dès lors un score de Genève de 6 (intermédiaire). Par ailleurs, le score sPESI calculé de la patiente était de 3, ce qui indique un risque élevé de mortalité de 30 jours. À ce stade, d'autres investigations étaient nécessaires pour confirmer le diagnostic d'EP. Cependant en raison de l'instabilité hémodynamique de la patiente, les examens paracliniques de confirmation de l'EP n'ont pas pu être effectués et la décision a été prise d'initier une thrombolyse, une EP massive étant suspectée cliniquement. De l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (r-TPA) alteplase (Actilyse®, 100 mg i.v, bolus) est alors administré. Les compressions thoraciques

FIGURE 1. ECG initial présentant un bloc de branche droit complet (suggestif de l'EP)



FIGURE 2. ECG répété le deuxième jour dans l'unité de soins intensifs présentant la disparition du bloc de branche droit après la thrombolyse.



mécaniques automatisées sont ainsi poursuivies sans interruption et après 60 minutes de RCP, un ROSC est obtenu.

La patiente a été admise en unité de soins intensifs où elle a séjourné pendant deux semaines avant d'être transférée en unité de cardiologie. Au cours de son hospitalisation, plusieurs investigations seront menées afin de déterminer l'étiologie de l'arrêt cardiaque. L'échographie cardiaque n'a pas mis en évidence de dilatation des cavités droites, elle décrit une hypertrophie ventriculaire gauche et une hypokinésie discrète de la paroi postéro-inférieure. Une échographie Doppler des membres inférieurs a été réalisée et n'a pas identifié de thrombose veineuse profonde. L'angiographie coronaire n'a montré aucune lésion significative. Le bloc de branche droit présent sur le premier ECG a disparu après la thrombolyse (Figure 2).

Le bilan de thrombophilie et le bilan paranéoplasique (associant un CT-scan du thorax et de l'abdomen, mammographie et échotomographie des seins, échotomographie thyroïdienne) se sont révélés négatifs. Les antécédents familiaux et personnels en terme de pathologie thrombo-embolique étaient également négatifs. Le seul indicateur de la maladie veineuse concernait des hémorroïdes et une opération des varices (*stripping varices*). En conclusion, même si une origine définie de l'embolie pulmonaire n'a pu être identifiée chez notre patiente, elle a connu une évolution positive spectaculaire avec une récupération neurologique complète et a pu retourner à son domicile sous traitement anticoagulant par Rivaroxaban (Xarelto® 15 mg, 2x / jour pendant une semaine, puis 20 mg / jour).

DISCUSSION

Nous présentons ici un cas d'utilisation réussie d'un agent thrombolytique à dose unique (alteplase) chez une patiente, victime d'un arrêt cardiaque sur EP massive

suspectée. La thrombolyse a été administrée précocement, avant la confirmation de l'EP, permettant un rétablissement d'une circulation efficace après 60 minutes de RCP et surtout une récupération neurologique complète. Le mécanisme de l'arrêt cardiaque induit par l'EP est basé sur une obstruction pulmonaire massive et la libération de médiateurs vasoconstricteurs, entraînant une instabilité hémodynamique, une insuffisance ventriculaire droite et une hypoxémie. Lorsque le ventricule droit devient insuffisant, la pression de l'oreillette droite augmente et le choc cardiogénique s'installe consécutivement à la diminution importante de la précharge ventriculaire gauche. L'EP aiguë massive entraîne un arrêt cardiaque et est associée à un taux de mortalité important (2). Dans ces cas, les patients nécessitent des thérapies agressives, telles que la thrombolyse systémique, la thérapie pharmaco-mécanique par cathéter, l'embolectomie pulmonaire chirurgicale ou l'ECMO. Pour les patients en arrêt cardiaque et une EP fortement suspecté ou prouvé, l'utilisation de fibrinolytiques systémiques pendant la RCP peut améliorer la survie (1,2). Même si la thrombolyse semble efficace pour l'arrêt cardiaque induit par l'EP, la thrombolyse en cours de RCP est associée à un risque accru de complications hémorragiques mortelles (11). Les saignements, en particulier intracrâniens avec issue fatale ou invalidante, représentent le principal danger du traitement thrombolytique. Les contre-indications absolues à la thrombolyse systémique chez les patients présentant une EP aiguë comprennent : un accident hémorragique ou accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine inconnue à tout moment, un AVC ischémique au cours des 6 mois précédents, des lésions du système nerveux central ou néoplasmes, un traumatisme majeur récent, un acte chirurgical un traumatisme crânien au cours des 3 semaines précédentes, des saignements gastro-intestinaux au cours du dernier mois, un risque de saignement connu (5). Cependant, les contre-indications absolues à la thrombolyse peuvent devenir relatives chez

un patient présentant une EP à haut risque (5).

Plusieurs règles de décision clinique (Score de Wells et Score de Genève, PESI) ont été développées pour prédire la probabilité clinique d'EP en fonction des facteurs de risque du patient et des caractéristiques cliniques. Parmi ceux-ci, l'indice de sévérité de l'embolie pulmonaire (*pulmonary embolism severity index*, PESI) est le score le plus largement validé à ce jour (5). Le score PESI original comprenait 11 variables pondérées différemment et définissait 5 classes de patients. Une version simplifiée appelée sPESI, comprenant seulement 2 classes de patients, a été développée et validée. Elle intègre l'âge, la présence d'une insuffisance cardiaque ou du cancer, et les valeurs de la pression artérielle, pouls et saturation en oxygène. Chez les patients atteints d'EP, le sPESI a été rapporté pour quantifier leur pronostic de 30 jours et sa combinaison avec le dosage de la troponine a fourni des informations pronostiques supplémentaires, en particulier pour l'identification des patients à faible risque (tableau 1, (5)).

Dans l'étude de Kurkciyan *et al.* les symptômes les plus évocateurs de l'EP étaient la dyspnée soudaine et la syncope (2). Par conséquent, ces symptômes devraient augmenter et renforcer la suspicion clinique d'EP aiguë, en

particulier en présence de conditions prédisposantes (2). De plus, il a été démontré que l'instabilité hémodynamique (hypotension/choc circulatoire) est le déterminant le plus important de la morbidité et de la mortalité à court terme associées à l'EP. Dans le cas présenté ici une instabilité hémodynamique a été observée. Par conséquent, ce marqueur clinique permet de stratifier le risque chez les patients avec EP (patient à haut risque, tableau 1 (2, 5)). Bougouin *et al.* ont décrit l'arrêt cardiaque induit par l'EP dans le registre du centre d'expertise en mort subite basé sur la population de Paris et les banlieues (population de 6.6. Millions). Ils ont montré que l'arrêt cardiaque induit par l'EP peut être suspecté dans les cas de rythme cardiaque non choquable, comme l'asystolie ou l'AESP, en particulier chez les femmes (les deux aspects étant présents dans notre cas) et chez les patients ayant des ATCD de phénomène thrombo-embolique (1). Les patients sans choc ou hypotension ne présentent pas un risque d'une évolution précoce défavorable. Chez ces patients une autre méthode de stratification du risque doit être envisagée après confirmation du diagnostic d'EP, car ces éléments pouvant influencer la stratégie thérapeutique et la durée de l'hospitalisation (tableau 1).

Plusieurs tests de diagnostic standard sont couramment

TABLEAU 1. Classification des patients atteints d'EP aiguë fondée sur le risque de mortalité précoce et les stratégies de prise en charge ajustées en fonction des risques - adaptée de la référence 5.

Mortalité à 30 jours		Paramètres de risque et scores				Stratégies de prise en charge ajustées en fonction du risque dans le PE aigu
		Choc ou hypotension	PESI classe III-V ou sPESI ≥ I ⁽¹⁾	Signes de dysfonction du VD sur un test d'imagerie	biomarqueurs cardiaques ⁽²⁾	
Élevée (>15%)		+	(+) ⁽³⁾	+	(+) ⁽³⁾	Thrombolyse
Intermédiaire	Haute 3-15%	-	+	Tous les deux positifs		A/C; surveillance intensive; thrombolyse si dégradation clinique
	Faible 1-3%	-	+	Un (ou aucun) positif		A/C; hospitalisation
Faible <1%		-	-	Évaluation facultative; si évalué, les deux négatifs		A/C; envisager un renvoi au domicile précoce et un traitement à domicile, si possible

⁽¹⁾ – PESI classe III – V et sPESI ≥ I indiquent un risque de mortalité de 30 jours modéré ou très élevé

⁽²⁾ – Marqueurs de lésion myocardique (par exemple des concentrations élevées de troponine I ou -T cardiaque dans le plasma), ou d'insuffisance cardiaque à la suite d'un dysfonctionnement ventriculaire (droit) (concentrations élevées de peptide natriurétique dans le plasma).

⁽³⁾ – Ni le calcul du test PESI (ou sPESI), ni les tests de laboratoire ne sont considérés comme nécessaires chez les patients présentant une hypotension ou un choc.

PESI – Pulmonary embolism severity index
sPESI – simplified Pulmonary embolism severity index
VD – ventricule droit
A/C – anticoagulation

utilisés chez les patients non compromis: D-dimère, électrocardiogramme, biomarqueurs cardiaques, échocardiographie transthoracique, tomodensitométrie spirale et scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. En fonction des résultats de ces tests et de l'hémodynamique du patient, l'EP peut être classée en différentes catégories de gravité clinique (Tableau 1, (5, 12)). Cependant, ces méthodes présentent des limites, car elles prennent du temps et obligent le patient à être transporté au service de radiologie ou de médecine nucléaire, ce qui est presque impossible dans les situations de réanimation aiguë. De nombreux essais et lignes directrices abordent le problème de la thrombolyse lors d'une EP massive, mais peu de données spécifiques sont disponibles pour supporter les décisions concernant l'agent, la dose, le taux et la fréquence d'administration de thrombolyse lors d'un arrêt cardiaque chez les patients suspects d'EP. Cette option est principalement basée sur le diagnostic clinique difficile de l'arrêt cardiaque lié à l'EP dans les situations d'urgence (13). Cependant, lorsque la thrombolyse est envisagée pendant la RCP, elle doit être administrée le plus tôt possible. Il existe plusieurs régimes thrombolytiques recommandés, un bolus de 50 mg d'altéplase pour l'EP massive par la *British Thoracic Society* (14), une perfusion de deux heures de 100 mg d'altéplase chez ceux ayant une hémodynamique compromise par l'*American Heart Association* (4). Les lignes directrices de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2014 recommandent une dose de 100 mg rtPA sur 2 heures ou de 0,6 mg / kg sur 15 minutes (5), bien qu'elles ne soient pas non plus explicites quant à l'approche en cas d'arrêt cardiaque. Dans notre cas, dans le contexte d'un arrêt cardiaque, nous avons estimé qu'une alteplase à dose unique était plus appropriée.

La thrombolyse peut être associée à une réduction de la mortalité ou EP récurrente chez les patients à haut risque qui se présentent avec une instabilité hémodynamique. En l'absence d'hémodynamique instable, les avantages cliniques de la thrombolyse sont restés controversés pendant de nombreuses années. Plus récemment, l'étude PEITHO (*Pulmonary Embolism Thrombolysis*) a été publiée (15). Il s'agit d'une étude randomisée et en double-aveugle, dans laquelle l'effet de la tenecteplase plus l'héparine a été comparé au placebo et à l'héparine chez des patients normotendus présentant une embolie pulmonaire à risque intermédiaire. Dans cette étude, le traitement fibrinolytique a empêché la décompensation hémodynamique, mais a augmenté le risque d'hémorragie majeure et d'accident vasculaire cérébral (15).

Pour que la thrombolyse soit efficace, un débit cardiaque adéquat est nécessaire, et ceci peut être obtenu dans le cas de l'arrêt cardiaque avec une compression thoracique manuelle vigoureuse. Les compressions thoraciques soutenues et ininterrompues soutiennent la fonction du ventricule droit, car il est proximal au sternum et améliorent probablement le flux cardiaque droit et donc la circulation de l'agent thrombolytique. En utilisant un appareil mécanique de compression thoracique (Lucas-2), comme nous l'avons fait dans le cas présenté ici, l'effet de la fatigue du secouriste sur la qualité des compressions thoraciques est réduit (16).

CONCLUSION

Notre article renforce les données disponibles suggérant que s'il y a une probabilité clinique élevée d'EP, un traitement thrombolytique peut être initié en cours de RCP et cette approche pourrait améliorer le taux de survie et minimiser les séquelles neurologiques chez ce type de patients. Le clinicien doit réaliser une sélection pragmatique des patients et estimer le rapport bénéfice/risque de la thrombolyse systémique en vue d'optimiser le traitement de l'arrêt cardiaque induit par l'EP.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Le diagnostic d'EP doit être considéré comme probable chez un patient hémodynamiquement instable avec une probabilité clinique élevée d'EP.
2. Si un arrêt cardiaque survient à l'hôpital ou extrahospitalier et que l'EP massive est fortement suspectée cliniquement, un bolus intraveineux immédiat d'alteplase administré pendant la RCP doit être tenté.

RÉFÉRENCES

1. Bougouin W, Marijon E, Planquette B, Karam N, Dumas F, Celermajer DS, *et al.* Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: Management and outcomes. *Resuscitation*. 2017;115:135-40.
2. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, *et al.* Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1529-35.
3. Bailen MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Critical care medicine*. 2001;29(11):2211-9.
4. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, *et al.* Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
6. Bottiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, *et al.* Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9268):1583-5.
7. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-47.
8. Spohr F, Arntz HR, Bluhmki E, Bode C, Carli P, Chamberlain D, *et al.* International multi-centre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(5):315-23.
9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
10. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, *et al.* Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71.
11. Janata K, Holzer M, Kurkciyan I, Losert H, Riedmuller E, Pikula B, *et al.* Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2003;57(1):49-55.
12. Virk HUH, Chatterjee S, Sardar P, Bavishi C, Giri J, Chatterjee S. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Evidence, Patient Selection, and Protocols for Management. *Interventional cardiology clinics*. 2018;7(1):71-80.

13. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
14. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development G. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003;58(6):470-83.
15. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, *et al.* Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J M.* 2014;370(15):1402-11.
16. Tranberg T, Lassen JF, Køltoft AK, Hansen TM, Stengaard C, Knudsen L, *et al.* Quality of cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest before and after introduction of a mechanical chest compression device, LUCAS-2; a prospective, observational study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2015;23:37.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer. Les données du patient ont été rendues anonymes. L'étude est menée conformément à la déclaration d'Helsinki.

AFFILIATIONS

- * CHC Liege, Service des Urgences, B-4000 Liège
- ** Medical University of Vienna, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy - Vienna, Austria
- *** SCJUT PIUS BRANZEU - UPU-SMURD Timisoara, Roumanie

CORRESPONDANCE

Dr. CARMEN BARTHA

CHC Liege
Service des Urgences
Rue de Hesbaye 75
B-4000 Liège
carmen.bartha@chc.be

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (100% remboursé ⁵):
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	112,29 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	112,29 €	0 €

NOUVEAU! À partir du 1^{er} juillet 2019, remboursé directement après la metformine*, avec ou sans insuline(s)

L'approche simple pour un premier traitement injectable



Diabète de type 2

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Trulicity 0,75 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 **Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration **Posologie En monothérapie** La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. **En association** La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, telles que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de l'SGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance de la glycémie est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est très limitée (voir rubrique 5.1), et la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans les études d'enregistrement terminées de phases II et III, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémifiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III ou rapportés après commercialisation. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide **Classe de système d'organe Affections du système immunitaire** **Peu fréquent** Hypersensibilité **Rare** Réaction anaphylactique* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Très fréquent** Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine* ou de la metformine plus glibépiride) **Fréquent** Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone) **Peu fréquent** Déshydratation **Affections gastro-intestinales** **Très fréquent** Nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale† **Fréquent** Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation **Rare** Pancréatite aiguë **Indéterminée** Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires** **Peu fréquent** Lithiase biliaire, cholangite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** **Rare** Angio-œdème† **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** **Fréquent** Fatigue **Peu fréquent** Réactions au site d'injection **Investigations** **Fréquent** Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré* **Rapportés après commercialisation.** * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %) et diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premiers semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à de faibles augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antidulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antidulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antidulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antidulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antidulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, erythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/007 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 25 février 2019 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

⁵ Conditions de remboursement actuelle : metformine + sulfonyles ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et contrôle insuffisant (HbA1c > 7,5 %).
* Chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 avec un taux d'HbA1c > 7,5 %, traités pendant au moins 3 mois avec un ou plusieurs antidiabétiques, y compris la metformine et un IMC ≥ 30 kg / m².
Trulicity ne doit pas être associé à une gliptine, une gliflozine ou tout autre inhibiteur de l'α-glucosidase.

Endométriose : quand y penser ?

Jean Squifflet, Vassiliki Samartzi ¹

Endometriosis: When should it be considered?

Three steps play a key role when assessing patients with suspected endometriosis.

First step: Patient's clinical history and symptoms (dysmenorrhea, dyspareunia, dyschesia and chronic pelvic pain). Although there is no evidence of a relationship between patient's symptoms and the presence and severity of endometriotic lesions, the implemented or proposed medical / surgical treatment depends on the context in which endometriosis is observed.

The second step is the physical examination, including evaluation of the posterior vaginal fornix and of the Douglas pouch, which detects more lesions that are missed on ultrasonography and magnetic resonance imaging.

The third step is imaging. A recent meta-analysis found no difference in the detection of endometriotic lesions between ultrasound and magnetic resonance imaging, but these examinations should be performed by a radiologist with expertise in this field. To date, the final diagnosis of endometriosis is made by laparoscopy with biopsies of the lesions.

KEY WORDS

Endometriosis, pelvic pain, dysmenorrhea

Trois étapes jouent un rôle clé dans l'évaluation des patients chez qui on soupçonne une endométriose.

Première étape: antécédents cliniques et symptômes du patient (dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie et douleur pelvienne chronique). Bien qu'il n'existe aucun lien entre les symptômes du patient et la présence et la gravité des lésions endométriosiques, le traitement médico-chirurgical mis en place ou proposé dépend du contexte dans lequel l'endométriose est observée.

La deuxième étape est l'examen physique, y compris l'évaluation du fornix vaginal postérieur et du cul-de-sac de Douglas, qui peut détecter des lésions non vues à la RMN et à l'échographie.

La troisième étape est l'imagerie. Une méta-analyse récente n'a révélé aucune différence dans la détection des lésions d'endométriose entre l'imagerie par ultrasons et par résonance magnétique, mais ces examens devraient être effectués par un radiologue ayant une expertise dans ce domaine.

À ce jour, le diagnostic final de l'endométriose est réalisé par laparoscopie avec biopsies des lésions.

Que savons-nous à ce propos ?

L'endomètre touche 5 à 10% des femmes entre la ménarche et la ménopause. Toute symptomatologie cyclique permenstruelle doit faire évoquer un diagnostic potentiel d'endométriose. Aucun symptôme n'est malheureusement spécifique à l'endométriose. La prise en charge des patientes doit se baser sur une anamnèse et une communication continue et adaptée en fonction de l'évolution de l'examen clinique et de l'imagerie. Une prise en charge multidisciplinaire doit être envisagée vu les récurrences fréquentes des symptômes.

Que nous apporte cet article ?

Les connaissances sur l'endométriose sont limitées par le fait de ne pas avoir un modèle animal disponible et les difficultés de prouver la présence de celle-ci sans passer par un acte chirurgical invasif. Le retard de diagnostic de la pathologie peut expliquer le manque de confiance des patientes envers les thérapeutes. Les récurrences fréquentes de la symptomatologie et de la pathologie nécessitent un suivi régulier.

INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie bénigne hormono-dépendante se définissant histologiquement par la présence de glandes endométriales et de leur stroma en dehors de la cavité utérine.

Ces lésions d'endométriose sont principalement localisées au niveau du pelvis. De manière moins fréquente, ces lésions peuvent être localisées en extra-pelvien dans le reste de la cavité abdominale, au niveau digestif, au niveau du diaphragme et au niveau de la cavité pleurale.

What is already known about the topic?

The endometrium affects 5 to 10% of women between menarche and menopause. Any permenstrual cyclic symptomatology should evoke a potential diagnosis of endometriosis. No symptoms are unfortunately specific to endometriosis. Patient management should be based on an anamnesis and continuous communication adapted to the evolution of clinical examination and imaging. Multidisciplinary management should be considered given the frequent recurrence of symptoms

What does this article bring up for us?

Knowledge about endometriosis is limited by not having an available animal model and the difficulties of proving the presence of the model without an invasive surgical procedure. The delayed diagnosis of the pathology can explain the lack of confidence of the patients towards the therapists. Frequent recurrences of symptomatology and pathology require regular monitoring

Les localisations intra-parenchymateuses au niveau des poumons et du foie sont également décrites. Il existe également des localisations extra-péritonéales comme au niveau des ganglions lymphatiques et des articulations comme le genou, la vulve et la paroi abdominale.

Parmi les localisations pelviennes, trois aspects de la pathologie sont décrits :

1. Les lésions d'endométriose superficielle péritonéales localisées préférentiellement au niveau du cul-de-sac de Douglas, des ligaments sacro-utérins ou du repli vésico-utérin.
2. L'endométriose ovarienne caractérisée par la présence de tissu endométrial envahissant l'ovaire sous la forme de kystes hématiques aussi appelés kystes « chocolat ».
3. Les lésions d'endométriose profonde décrites dans la littérature sous des termes différents types « infiltrating endometriosis », « deep endometriosis », « recto-vaginal endometriosis » ou « adenomyosis of the recto-vaginal septum ». La particularité de ces lésions est qu'elles infiltrent les structures adjacentes en profondeur à la différence des lésions d'endométriose péritonéale qui restent superficielles. La localisation la plus fréquente des lésions d'endométriose profonde se situe dans la région rétro-cervicale de l'utérus ou au niveau intestinal.

La prévalence exacte de l'endométriose est inconnue puisqu'elle peut varier en fonction de la population étudiée. Néanmoins, il est généralement accepté que 5 à 10% des femmes en âge de reproduction présente de l'endométriose (1,2). Ce pourcentage varie en fonction des caractéristiques des patientes dans la population étudiée puisqu'en cas de douleurs chroniques pelviennes ou d'infertilité (3), ce pourcentage peut monter jusqu'à 50%.

L'endométriose est plus souvent associée à des douleurs cycliques de type dysménorrhées avec dyspareunie profonde, à des douleurs pelviennes chroniques, et à des problèmes d'infertilité.

L'absence de modèle animal probant dans la pathologie endométriotique rend difficile le fait d'établir un lien causal entre l'endométriose et les symptômes associés à sa pathologie. De plus, l'importance de ces symptômes est extrêmement variable et va de patientes totalement asymptomatiques à des patientes hautement symptomatiques.

Ceci explique également qu'il est excessivement difficile d'établir des classifications de l'endométriose et donc le lien entre l'endométriose sévère et une symptomatologie sévère (douleurs et/ou infertilité) n'est pas établi à l'heure actuelle. Ceci engendre un manque de consensus dans la littérature internationale dans l'utilisation des différentes classifications proposées.

L'endométriose est une pathologie oestrogéno-dépendante en grande partie, bénigne, inflammatoire, qui affecte principalement les femmes durant leur vie reproductive, de la ménarche à la ménopause.

PATHOGÉNÈSE

Les deux théories principales de l'étiologie de l'endométriose sont la métaplasie ou transformation de l'épithélium coelomique proposée par Meyer en 1919 et la théorie de l'implantation secondaire des fragments endométriaux suite au reflux tubaire au moment de la menstruation par Sampson en 1927.

Bien qu'aucune de ces théories ne suffisent à expliquer toutes les formes de cette pathologie énigmatique, ceux-ci suggèrent de considérer l'endométriose comme une pathologie plutôt hétérogène dans ces formes et son évolution.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Comme mentionné dans l'introduction, déterminer la prévalence exacte de l'endométriose dans une population est difficile puisque certaines patientes peuvent être asymptomatiques et que le diagnostic formel de l'endométriose requiert, dans la majorité des cas, une chirurgie.

Dans une population asymptomatique nécessitant une chirurgie pour une autre raison (ligature tubaire par laparoscopie), la prévalence de l'endométriose est variable entre 1 et 7%, 15% dans une population bénéficiant d'une hystérectomie par laparoscopie ou par voie abdominale (4) et de l'ordre de 30 à 50% dans une population se plaignant de douleurs pelviennes chroniques et/ou d'infertilité.

La présence de ces symptômes dans une population d'adolescentes semble être associée à une prévalence de l'endométriose plus importante puisque celle-ci est rapportée chez 40% des adolescentes présentant des

anomalies du tractus génital, jusqu'à 50% des patientes présentant une infertilité et 70% des adolescentes présentant des douleurs pelviennes chroniques (5,6).

Les facteurs associés à un risque augmenté d'endométriose sont la nulliparité, l'exposition prolongées aux oestrogènes (ménarche précoce et ménopause tardive), des cycles menstruels courts (inférieurs à 27 jours), une tendance aux ménorragies, une obstruction du flux menstruel (anomalie müllérienne), un indice de masse corporelle faible, des antécédents d'abus physiques ou sexuels durant l'enfance ou l'adolescence et une consommation augmentée d'acides gras insaturés.

Par opposition, les facteurs associés à une diminution du risque d'endométriose sont les grossesses multiples, des périodes de lactation prolongées et des ménarches tardives. L'augmentation de la consommation d'acides gras à longue chaîne type oméga 3 a été associée à une réduction du risque d'endométriose dans une étude prospective (7).

ENDOMÉTRIOSE PÉRITONÉALE

L'endométriose péritonéale se présente par définition au niveau de la cavité péritonéale sous forme de lésions superficielles n'infiltrant pas en profondeur, à la différence des lésions d'endométriose profonde. Ces lésions péritonéales peuvent se présenter sous des aspects histologiques extrêmement variés (endomètre atrophique prolifératif voire décidualisé) (8) les décrivent comme pouvant être des lésions rouges inflammatoires, noires microkystiques voire blanches, pouvant correspondre à des stades différents de la pathologie. Le caractère très superficiel de ces lésions rend le diagnostic préopératoire difficile et le seul moyen de s'assurer de la présence ou de l'absence de ces lésions est l'exploration de la cavité péritonéale par laparoscopie.

La suspicion de présence de ces lésions d'endométriose péritonéale à l'examen clinique, peut être suggérée par la palpation des ligaments sacro-utérins plus tendus voire granuleux ainsi que l'aspect plus épais des ligaments et du péritoine à l'imagerie échographique ou de résonance magnétique nucléaire.

La présence concomitante d'adhérences péritonéales associées à ces lésions d'endométriose peut être suggérée par l'aspect figé et non mobile des structures pelviennes à l'examen clinique ou à l'examen échographique dynamique ainsi que par l'absence de mobilité des annexes voire un aspect fusionné des ovaires sur la ligne médiane ayant comme terme anglo-saxon « kissing ovaries ».

ENDOMÉTRIOSE OVARIENNE

L'endométriose ovarienne est caractérisée par la présence de tissu endométrial envahissant l'ovaire sous la forme d'une structure kystique homogène hématique renfermant des débris cellulaires multiples ayant l'aspect macroscopique de chocolat fondu, raison pour laquelle ces kystes sont également appelés « kystes chocolats ».

Une atteinte bilatérale des ovaires est décrite dans un tiers

des cas et ces kystes peuvent, bien entendu, être multiples au sein d'un ovaire.

La particularité de ces kystes endométriotiques, d'un point de vue histologique, est la présence d'une paroi fibreuse extrêmement adhérente au tissu ovarien natif, sans plan de clivage net. Ceci explique que la technique chirurgicale conservatrice utilisée pour enlever ou détruire ces kystes d'endométriose au sein de l'ovaire est toujours un sujet de débat dans la littérature médicale.

En effet, d'un côté, un traitement insuffisant ou l'exérèse incomplète de la paroi kystique exposent à un risque de récurrence ; de l'autre côté, un traitement plus extensif et une exérèse d'une partie du cortex ovarien normal expose à un risque de diminution de la réserve ovarienne et/ou de ménopause précoce chez des patientes désirant préserver leur fertilité.

Il s'agit probablement de la forme d'endométriose ayant un risque de récurrence le plus élevé, principalement majoré (10% de récurrence après kystectomie à deux ans). Ce risque est majoré chez les populations jeunes et avec une endométriose ovarienne bilatérale.

La particularité des kystes endométriotiques sont le contenu hématique. Ceci est facilement mis en évidence à l'imagerie radiologique (échographie et/ou résonance magnétique nucléaire). Néanmoins, le diagnostic différentiel avec une image fonctionnelle de type corpus luteum peut être équivoque, raison pour laquelle la prise d'une ovariostase peut facilement discriminer le type de kyste.

ENDOMÉTRIOSE PROFONDE

La définition la plus communément utilisée dans la littérature est « deep infiltrating endometriosis ». Elle est définie comme la présence d'endométriose sous la forme d'une masse nodulaire située à plus de 5 mm en profondeur du péritoine. La localisation la plus fréquente est le septum recto-vaginal et la zone rétro-cervicale de l'utérus. Une extension au niveau des structures digestives telles que la jonction recto-sigmoïdienne est également observée.

Une prévalence des lésions au niveau uro-gynécologique est également observée, principalement au niveau du repli vésico-utérin avec une infiltration de la paroi vésicale.

L'extension en latéral de ces lésions d'endométriose peut avoir des répercussions au niveau urétéral avec des sténoses et des pertes de la fonction rénale de manière relativement peu symptomatique.

La particularité clinique des lésions d'endométriose profonde rétro-cervicales est qu'elles peuvent être mises en évidence par un examen clinique gynécologique de type toucher vaginal où une induration voire une lésion exophytique rétro-cervicale au niveau du dôme vaginal est facilement palpée.

Par contre, l'infiltration en profondeur de la lésion est difficilement évaluable à l'examen clinique, raison pour laquelle des examens complémentaires sont recommandés.

SYMPTOMATOLOGIE

Les patientes présentant de l'endométriose présentent plus souvent des syndromes de douleurs pelviennes chroniques de type dysménorrhée et dyspareunie profonde, des problèmes d'infertilité ainsi que la présence de masses annexielles.

Dans les publications réalisées par Sinai (9), sur 1000 femmes présentant de l'endométriose, 80% d'entre elles présentent des douleurs, 25% des problèmes d'infertilité et 20% des kystes ovariens endométriotiques.

Toute douleur cyclique se présentant dans la période des règles ou juste avant celles-ci doit faire évoquer un lien d'hormono-dépendance ou de localisation de lésions d'endométriose.

Par exemple, un pneumothorax se déclenchant de manière systématique au moment des règles doit faire évoquer un diagnostic d'endométriose pulmonaire.

La présence d'une douleur cyclique concomitante aux règles au niveau de l'épaule droite doit faire évoquer le diagnostic d'endométriose péritonéale ou pleurale au niveau diaphragmatique.

Des extensions de l'endométriose au niveau urinaire peuvent provoquer des symptômes de mictalgies permenstruelles, voire d'hématurie permenstruelle.

Enfin, la présence d'endométriose profonde au niveau de la muqueuse digestive peut expliquer des rectorragies permenstruelles.

Des localisations extra-péritonéales de l'endométriose telles qu'au niveau des cicatrices de Pfannenstiel, voire des cicatrices d'épisiotomie, engendrent des symptômes de douleurs cycliques permenstruelles synchrones aux règles, en regard de la lésion.

D'autres symptômes moins fréquents sont également présents ou associés à l'endométriose tels que des syndromes d'irritation digestive et vésicale, des saignements irréguliers, des douleurs lombaires, de la fatigue chronique.

Lors de lésions d'endométriose profonde rétro-cervicale, une dyspareunie profonde dans certaines positions peut être l'élément déclenchant un diagnostic d'endométriose.

Les dyschésies qui se définissent par des douleurs ou difficulté à l'évacuation des selles au moment des règles doivent faire évoquer la possibilité d'une extension rectale voire recto-sigmoïdienne de l'endométriose profonde. Les symptômes digestifs associés peuvent être une alternance constipations / diarrhées, des crampes intestinales. Malheureusement, parmi tous ces symptômes présents, seule la dyschésie est associée à une probabilité d'envahissement plus fréquent de l'endométriose profonde au niveau rectal. Aucun de ces symptômes n'est spécifique à l'endométriose.

Hansen KE (10) observe que la symptomatologie viscérale (syndrome viscéral) est plus souvent présente chez les patientes présentant de l'endométriose et que celles-ci présentent entre 5 et 7 symptômes différents par rapport aux patientes ne présentant pas d'endométriose (22% vers 3%).

EXAMEN CLINIQUE

À l'examen de la paroi abdominale, les cicatrices antérieures doivent être explorées (cicatrices de Pfannenstiel ou de laparotomie médiane) avec inspection et palpation de celles-ci ainsi que visualisation de l'ombilic où des lésions d'endométriose spontanée sans chirurgie ont également été décrites.

En cas de dyspareunie superficielle ou au niveau de l'introïtus, une inspection et une palpation de celui-ci avec recherche d'induration d'une éventuelle épisiotomie doit être réalisée.

Enfin, la mise en place du spéculum avec une recherche de lésion vaginale voire cervicale bleutée peut être effectuée en cas de symptomatologie de type dyspareunie profonde.

L'examen clinique probablement le plus sensible mais nécessitant une expérience importante est la réalisation d'un toucher vaginal bimanuel avec palpation du cul-de-sac de Douglas, des ligaments sacro-utérins et recherche de fixité de l'utérus, voire de la présence de masses annexielles fixes.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Prise de sang : il n'existe pas de marqueur biologique de l'endométriose. Le CA 125 peut être majoré en cas d'endométriose mais il n'a aucune spécificité de la pathologie endométriotique. Il n'est pas recommandé comme faisant partie d'un bilan de recherche d'endométriose.

Imagerie : les deux examens les plus utilisés dans l'imagerie du petit bassin chez la femme sont l'échographie et la résonance magnétique nucléaire. L'échographie peut être réalisée par voie vaginale, transrectale ou abdominale. Vu la proximité des lésions d'endométriose profonde au niveau du cul-de-sac de Douglas, un abord endocavitaire est nettement souhaitable. Ces deux imageries ont montré une bonne sensibilité et spécificité dans la mise en évidence de lésions d'endométriose ovariennes et d'endométriose profonde supérieure au centimètre, dans la littérature (11, 12).

Par contre, aucune de ces imageries n'a montré une sensibilité améliorée par rapport à la symptomatologie dans la mise en évidence de l'endométriose péritonéale.

Comme mentionné plus haut, le diagnostic différentiel des masses annexielles peut être facilité par la mise en place d'une ovariostase. De plus, la réalisation d'une résonance magnétique nucléaire peut permettre la localisation d'autres lésions d'endométriose profonde ainsi que préciser l'éventuelle infiltration du système urinaire ou digestif.

En cas de suspicion d'extension au niveau urinaire et digestif, des examens appropriés tels que cystoscopie, uro-IRM, côlon par lavement baryté ou colonoscopie virtuelle doivent être réalisés en vue d'exclure une sténose significative au niveau urétéral ou recto-sigmoïdien.

Le diagnostic de certitude de l'endométriose est un diagnostic histologique. Le prélèvement biopsique doit

être réalisé par laparoscopie. La visualisation de lésions d'endométriase péritonéale sans biopsie ne suffit pas à confirmer un diagnostic d'endométriase. Ce même raisonnement est valable pour les pathologies ovariennes et une biopsie de la paroi kystique est nécessaire pour confirmer ce diagnostic.

La réalisation d'une ovariostase, si elle est possible, reste un excellent moyen de diminuer le risque d'indication chirurgicale posée sur la présence d'un kyste qui pourrait être fonctionnel (corpus luteum).

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ENDOMÉTRIOSE OU DES DOULEURS PELVIENNES

Bien que le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une biopsie et d'une confirmation histologique, la convergence des symptômes présentés par la patiente, d'éventuels signes cliniques ou de critères à l'imagerie pelvienne peuvent donner une présomption de présence d'endométriase.

Les principaux traitements médicaux utilisés dans la prise en charge des symptômes de l'endométriase sont les traitements hormonaux et les anti-douleurs.

Parmi les traitements hormonaux, les oestroprogestatifs ou contraceptifs continus ou discontinus permettent de diminuer la symptomatologie d'endométriase. La prise de progestatifs tels que la medroxyprogestérone acetate ou les dérivés 19-nor-testostérone comme la noréthindrome et la dienogest en prise continue peuvent également être utilisés.

Les effets sur les douleurs pelviennes peuvent parfois être équivalents à des traitements présentant plus d'effets secondaires tels les GnRH agonistes.

Il n'y a malheureusement, à l'heure actuelle, aucune preuve dans la littérature d'efficacité de ces traitements dans la pathologie endométriotique ni sur son risque de récurrence.

Néanmoins, ces médications sont recommandées dans le traitement en première ligne des symptômes présentés par les patientes.

Ceci est à mettre en rapport avec plusieurs études rapportant le fait d'un délai parfois très long entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie ou pouvant être rapportés à la maladie et le diagnostic établi, délai pouvant aller de 7 à 12 ans dans la littérature (13, 14).

Traitement chirurgical : la réalisation d'une laparoscopie exploratrice est hautement préférable à la laparotomie. Il est recommandé de réaliser des biopsies des lésions visualisées. La réalisation des biopsies reste le moyen de prouver de manière la plus fiable la présence d'endométriase pelvienne.

Le bénéfice de la laparoscopie s'établit en fonction de la raison pour laquelle celle-ci a été réalisée, soit en termes de douleurs, soit en termes de fertilité.

Dans une revue de 2014, Duffy JM (15) montre que les patientes qui bénéficient d'une laparoscopie opératoire ont trois fois plus de probabilités de présenter une

amélioration des douleurs à 12 mois que le groupe contrôle n'ayant pas bénéficié de chirurgie (63 versus 21%). Néanmoins, près de 20% des patientes vont bénéficier d'une nouvelle chirurgie endéans les deux ans, liée à une récurrence des symptômes. L'estimation de ce risque peut s'élever à près de 40% à 10 ans.

Les facteurs de risque de nouvelle chirurgie sont la présence de kystes ovariens et la conservation des ovaires.

Il est logique de constater qu'une chirurgie conservatrice expose à un risque de récurrence majoré par rapport à une chirurgie plus radicale.

Il faut préciser que le risque de complications chirurgicales est plus important dans l'endométriase profonde, lié à la proximité des structures urinaires et digestives. Pour rappel, la chirurgie des ovaires est à risque d'induire une diminution de la réserve ovarienne. C'est pour cette raison qu'une prise en charge dans des centres experts en particulier dans l'endométriase profonde est recommandée.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

En complément de la prise en charge médicale par des anti-douleurs, anti-inflammatoires ou traitements hormonaux, les patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques doivent se voir également proposer des alternatives non chirurgicales telles qu'une prise en charge psychologique, une proposition de consultation dans une clinique de la douleur, un conseil dans l'alimentation, la réalisation d'activités sportives ou de relaxation voire de méditation.

En effet, le pourcentage important de récurrence de la symptomatologie, malgré des traitements médicaux et chirurgicaux optimaux voire morbides, confirme la nature multifactorielle et hétérogène de la symptomatologie et de la pathologie endométriotique.

ENDOMÉTRIOSE ET CANCER

Bien que l'endométriase semble associée à certaines tumeurs épithéliales ovariennes (adénocarcinome à cellules claires), il n'est pas prouvé, à l'heure actuelle, que les patientes présentant de l'endométriase sont à risque majoré de cancer.

Ce risque pourrait être différent en fonction du type d'endométriase (ovarienne, péritonéale ou profonde) bien qu'il existe, à l'heure actuelle, une concordance dans les anomalies oncogénétiques de type KRAS et PTEN, similaires dans l'endométriase et l'oncogénèse endométriale.

Il ne semble pas y avoir de risque majoré de transformation maligne des lésions d'endométriase.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandation de proposer une chirurgie prophylactique d'exérèse ovarienne ou utérine chez les patientes ayant présenté de l'endométriase et il n'y a pas non plus de recommandation sur la nécessité d'un suivi oncologique particulier de ces patientes.

CONCLUSION

L'endométriose se définit comme la présence de glandes endométriales et de son stroma en situation ectopique de l'utérus bien que son diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une biopsie chirurgicale.

La prise en charge des patientes suspectes d'endométriose sur la base de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens complémentaires se fait en fonction de la symptomatologie présentée ou non par la patiente.

Seules les répercussions digestives et urinaires avec risque de sténose sont une indication formelle de la chirurgie.

La prise en charge des autres présentations doit se discuter avec la patiente en fonction des risques, des antécédents, de la morbidité, de la proposition thérapeutique et du fait qu'il existe très peu de preuves de niveau 1 dans cette pathologie et sa prise en charge.

La symptomatologie et le bien-être des patientes doivent rester les points d'attention les plus importants.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Penser à l'endométriose devant toute douleur cyclique permenstruelle.

Différencier la prise en charge de l'endométriose des symptômes (douleurs et/ou infertilité).

La prise en charge dépendra des antécédents, des récurrences fréquentes, de l'âge de la patiente, des traitements médicaux déjà essayés, de l'évaluation du risque chirurgical.

RÉFÉRENCES

1. Bougie O, Yap MI, Sikora L *et al.* Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis : a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Mar 25 (Epub ahead of print).
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov ; 13-19 ; 364(9447) : 1789-99.
3. Rogers AS, D'Hooghe TM, Fazleabas A *et al.* Priorities for endometriosis research : recommendations from an international consensus workshop. *Reprod. Sci.* 2009 Apr ; 16(4) :335-46.
4. Mowers EL, Lim CS, Skinner B *et al.* Prevalence of endometriosis during abdominal or laparoscopic hysterectomy for chronic pelvic pain. *Obstet. Gynecol.* 2016 June ; 127(6) : 1045-53.
5. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997 Jun ; 24(2) : 235-58.
6. Reese KA, Reddy S, Roch JA. Endometriosis in an adolescent population : the Emory experience. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1996 Aug ; 9(3) : 125-8.
7. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S *et al.* A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum. Reprod.* 2010 Jun ; 25(6) : 1528-35.
8. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.* 1997 Oct ; 68(4) : 585-96.
9. Sinaii N, Plumb K, Cotton L *et al.* Differences in characteristics among 1.000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil. Steril.* 2008 Mar ; 89(3) : 538-45.
10. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB *et al.* Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014 Aug ; 179 : 198-203.
11. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis : clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil. Steril.* 2017 Dec ; 108(6) : 886-894.
12. Guerriero S, Saba L, Pascual MA *et al.* Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis : systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018 May ; 51(5) : 586-595.
13. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2016 ; 81(4) : 321-4.
14. Hadfield R, Mardon H, Barlow D *et al.* Delay in the diagnosis of endometriosis : a survey of women from the USA and the UK. *Hum. Reprod.* 1996 Apr ; 11(4) : 878-80.
15. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ *et al.* Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Apr ; 3(4) : CD011031.

AFFILIATIONS

¹ Service de gynécologie – Hôpital de Jolimont

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN SQUIFFLET

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de gynécologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



Docteur, j'ai mal à la main

Olivier Barbier, Xavier Libouton¹

Doctor, I have an ache in my hand

Hand and wrist osteoarticular pain usually results from osteoarthritis-related degenerative alterations. Osteoarthritis has two main causes: age-related spontaneous degeneration and post-traumatic degeneration. Traumas lead to direct osteoarticular lesions or instability secondary to bone deformities and ligamentous lesions. The treatment of primary osteoarthritis, dominated by rhizarthrosis (base of the thumb), is initially conservative, using anti-inflammatory drugs (per os and by local massages) and resting splints. Corticosteroid or hyaluronic acid infiltrations can be used as second-line treatment. Finally, surgical prosthetic or non-prosthetic arthroplasty usually yields good results in more severe cases. In post-traumatic situations, early recognition of instability may allow surgical stabilization to be performed so as to prevent pain and secondary degenerative lesions. Radiography, CT-arthrography and MR-arthrography are the examinations of choice to complete the clinical examination.

KEY WORDS

Hand, wrist, rhizarthrosis, trapeziectomy, prosthesis, ligament

Les douleurs ostéo-articulaires de la main et du poignet font essentiellement suite à des phénomènes dégénératifs liés à l'arthrose. Les 2 causes principales de celle-ci sont la dégénérescence spontanée, en relation notamment avec l'âge, et la dégénérescence post-traumatique. Les traumatismes entraînent des lésions ostéo-articulaires directes ou une instabilité secondaire aux déformations osseuses ou aux lésions ligamentaires. Le traitement de l'arthrose primaire, dominée par la rhizarthrose (à la base du pouce) est d'abord conservateur, utilisant les anti-inflammatoires (per os et en massages locaux) et les attelles de repos. Des infiltrations de corticoïdes ou d'acide hyaluronique peuvent constituer une deuxième ligne de traitement. Finalement, la chirurgie par arthroplastie prothétique ou non donne habituellement de bons résultats dans les cas plus sévères. En situation post-traumatique, la reconnaissance précoce d'une instabilité peut permettre une chirurgie de stabilisation évitant les douleurs et les lésions dégénératives secondaires. La radiographie, l'arthroscanner et l'(arthro)-IRM sont les examens de choix pour compléter l'examen clinique.

RHIZARTHROSE

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

Du grec rhiza (racine) et arthron (articulation), ce terme désigne l'arthrose de la base du pouce, à la jonction trapézo-métacarpienne. C'est l'affection arthrosique la plus fréquente à la main après celle des articulations interphalangiennes distales. Elle touche surtout la femme (80%) ménopausée, bilatéralement (1). La capsule articulaire trapézo-métacarpienne et ses structures ligamentaires s'affaiblissent favorisant les déformations et l'arthrose (Figure 1).

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Les plaintes des patientes sont essentiellement des douleurs à la base du pouce, exacerbées par les activités manuelles mettant en contrainte la jonction trapézo-métacarpienne (comme déserrer le couvercle d'un bocal,...). Deux tests cliniques complètent le bilan : le Grind test qui associe une compression axiale à un mouvement de rotation produisant des crépitements douloureux et le test de Glickel objectivant l'instabilité dorsale du premier métacarpien en réduisant sa subluxation dorsale par appui sur sa base.

La tendinopathie de De Quervain (tendons long abducteur et court extenseur du pouce dans la première gaine tendineuse au bord dorso-radial du poignet) fait partie du diagnostic différentiel. Dans ce cas, la mise en tension des tendons passivement (manœuvre de Finkelstein) ou par extension active du pouce fixé dans la main par les autres

FIGURE 1. Radiographie de face de la base des pouces. B. Radiographie de profil de la base des pouces. A droite, un espace résulte d'une trapézectomie (Tec) réalisée il y a quelques années à la satisfaction de la patiente. A gauche : rhizarthrose évoluée avec ostéophytose (Ost) entre les bases des 1^{er} et 2^e métacarpiens. La base du 1^{er} métacarpien glisse sur le trapèze, vers l'extérieur (flèche). Ceci amène une adduction de la partie distale 1^{er} métacarpien (flèche) qui ferme la 1^{ère} commissure.



doigts est douloureuse. L'échographie peut montrer une tendinopathie, une synovite et un épaississement de gaine.

La radiographie est l'examen de base en cas de rhizarthrose. Elle peut confirmer l'atteinte de la jonction trapézo-métacarpienne et analyser les articulations voisines comme la jonction scapho-trapézo-trapézoïdienne.

Il n'y a pas de relation immédiate entre la sévérité des lésions radiologiques et la symptomatologie. Dans les cas très évolués, la jonction trapézo-métacarpienne est quasi figée et peu douloureuse alors.

CLASSIFICATION

Deux classifications radiologiques de l'arthrose trapézo-métacarpienne sont largement répandues. Elles relèvent 4 stades d'évolution notant le pincement de l'interligne, l'ostéophytose et la subluxation. Celle de Dell tient compte de l'hyperextension métacarpo-phalangienne secondaire dans son stade III. Celle d'Eaton-Littler relève l'arthrose scapho-trapézo-trapézoïdienne dans son stade IV.

TRAITEMENT

L'abstention thérapeutique est la règle face aux nombreuses arthroses radiologiques non symptomatiques.

C'est essentiellement la douleur qui guide le traitement. La conservation ou la récupération de mobilité et de force sont les autres objectifs.

Première ligne de traitement : Une orthèse (gantelet stabilisant le premier métacarpien et ouvrant la 1^{ère} commissure (Figure 2)) est portée, surtout la nuit (2). Les AINS en massages locaux et per os sont utiles.

FIGURE 2. Gantelet stabilisant le 1^{er} métacarpien et ouvrant la 1^{ère} commissure



Deuxième ligne de traitement : infiltration de glucocorticoïdes (par exemple 40 mg de Depo-Medrol) avec ou sans contrôle radioscopique ou échographique ou, plus récemment, d'acide hyaluronique (habituellement avec imagerie de guidage) dans la jonction trapézo-métacarpienne (3).

Troisième ligne de traitement : chirurgie. Parmi les nombreuses interventions décrites, 2 groupes dominent actuellement (1) : la trapézectomie (Figure 1) et l'arthroplastie prothétique (Figure 3). Les séries rapportent de bons résultats en termes de mobilité, force et douleur avec ces 2 types d'opération, chacune ayant quelques avantages et inconvénients. La trapézectomie est fiable et durable (1), sans introduction de corps étranger. Elle laisse habituellement un léger raccourcissement du 1^{er} rayon et ses suites opératoires sont un peu plus longues (4 semaines d'attelle thermoformée puis 6 semaines de rééducation) qu'après arthroplastie prothétique (rééducation après 2-3 semaines, durant 1 mois). Cette dernière opération rend une meilleure anatomie au pouce et une excellente fonction (4), mais expose à des problèmes mécaniques, particulièrement la luxation (souvent après un traumatisme) et le descellement de la cupule trapéziennne. Elle n'est pas appropriée chez les travailleurs de force et en cas d'arthrose évoluée péri-trapéziennne. Le choix d'un type d'opération peut s'effectuer selon les facteurs privilégiés chez un patient particulier.

FIGURE 3. Arthroplastie prothétique avec une tige dans la diaphyse du 1^{er} métacarpien. Elle se prolonge par un col et une tête qui s'articule avec une cupule implantée dans le trapèze



LES LÉSIONS DU POIGNET (INSTABILITÉ POST-TRAUMATIQUE)

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

Le poignet est une articulation capable de résister à la fois à des contraintes en compression ainsi qu'en torsion. Cela est rendu possible par une coordination de l'action de différents muscles, une congruence articulaire particulière de différents os et un système complexe de ligaments. Lors d'une défaillance d'un de ces trois éléments (musculaire, ligamentaire, osseux), différents types d'instabilités du poignet peuvent apparaître.

Affirmer que la moindre lésion ligamentaire traumatique du poignet mènera à un processus arthrosique n'est plus d'actualité. Il reste donc difficile de détecter les lésions véritablement instables qui nécessiteront un recours à la chirurgie.

Les trois types de lésions les plus fréquentes en terme d'instabilité du poignet sont :

- 1- la lésion du complexe ligamentaire scapho-lunaire;
- 2- la lésion du complexe ligamentaire luno-triquétral;
- 3- la lésion du ligament triangulaire du carpe (TFCC).

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Le tableau clinique d'une instabilité carpienne comporte en général deux modes de présentation assez typiques.

Le premier, aigu, fait suite à un traumatisme à haute énergie avec hyperalgie immédiate au niveau du poignet. Le diagnostic sera en général au moins suspecté voire posé sur un simple cliché radiologique de face et de profil. La réalisation d'un scanner affinera le diagnostic et est souvent très utile à la planification pré-opératoire. Le spectre de lésion peut s'étendre d'un diastasis scapho-lunaire (écart > 5mm entre le scaphoïde et le semi-lunaire sur la radiographie de face et une bascule dorsale du semi-lunaire sur le profil) à une fracture-luxation du complexe carpien.

Le second tableau, plus chronique et sournois, est celui d'un patient se présentant en général quelques mois après un traumatisme anecdotique. La symptomatologie est typique. Elle consiste en des douleurs plutôt situées sur la face dorsale du poignet à hauteur de l'interligne radio-carpien majorées lors de l'extension du poignet. Les examens complémentaires comportent la réalisation d'une radiographie de face et de profil ainsi que des clichés dynamiques (inclinaison et poing serré) et un arthroscanner du poignet. En pathologie du poignet, l'arthroscanner est souvent préféré à l'arthro-IRM car nettement plus accessible et permettant une meilleure résolution sur l'os.

CLASSIFICATION

Les instabilités carpiennes sont difficiles à classifier. Une classification qui permettrait d'expliquer le mécanisme lésionnel duquel découlerait l'algorithme thérapeutique

est du domaine de l'utopie actuellement.

Cependant, quelques définitions couramment utilisées méritent d'être clarifiées:

- le poignet est qualifié d'instable lorsqu'il n'est plus possible de conserver un alignement articulaire correct alors qu'il est soumis à des contraintes physiologiques déformantes (torsion du poignet, agripper fermement un objet,...);
- une instabilité est dite statique lorsque elle est présente sur un simple cliché radiologique de face ou de profil;

FIGURE 4. Illustration d'un diastasis scapho-lunaire (flèche) avec bascule dorsale du semi-lunaire (ligne joignant les pôles antérieur et postérieur du lunatum). Instabilité statique.



- elle est dite dynamique lorsque l'instabilité apparaît sur des clichés dynamiques (poing serré, inclinaison radio-ulnaire,...) alors que les clichés standards étaient normaux;
- elle peut aussi être qualifiée de pré-dynamique lorsque des signes apparaissent seulement sur un arthroscanner (arthro-irm) ou lors d'une arthroscopie, la radiographie standard s'étant révélée normale.

Remarque : lors d'une suspicion de lésion sur un cliché standard de face et de profil du poignet, il faut toujours compléter par un cliché comparatif de l'autre poignet.

TRAITEMENT

La prise en charge d'une instabilité carpienne aiguë telle que décrite ci-dessus sera dans la très grande majorité des cas chirurgicales. Celle-ci devrait même être réalisée en urgence (<6 heures) en cas de luxation. Les atteintes comme un diastasis scapho-lunaire seront prises en charge chirurgicalement dans la semaine, visant à réparer les ligaments du poignet. L'évolution de telles lésions est malheureusement marquée par des complications fréquentes comme la nécrose osseuse, la raideur post-traumatique, la persistance d'un tableau algique, l'impossibilité à reprendre un travail lourd et l'algoneurodystrophie (Syndrome Régional Dououreux Complexe).

Pour le traitement thérapeutique des lésions plus chroniques d'instabilité carpienne, cela reste encore largement débattu. L'arthroscopie du poignet a connu un essor considérable ces dernières années avec de nombreuses possibilités. Force est de constater que des études seront encore bien nécessaires pour lui trouver exactement sa place. Il n'y a souvent pas d'indication à se précipiter sur une solution chirurgicale en première intention dans ce cas de figure. Il vaut même mieux entamer un traitement de kinésithérapie de renforcement du poignet et de récupération des amplitudes articulaires s'étendant sur une période de 6 semaines à 3 mois avant de refaire le point.

RÉFÉRENCES

1. Haase SC, Chung KC. An evidence-based approach to treating thumb carpometacarpal joint arthritis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(2):918-25.
2. Meireles SM, Jones A, Natour J. Orthosis for rhizarthrosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018.
3. Monfort J, Rotes-Sala D, Segales N, Montanes FJ, Orellana C, Llorente-Onaindia J, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):116-21.
4. Cebrian-Gomez R, Lizaur-Utrilla A, Sebastia-Forcada E, Lopez-Prats FA. Outcomes of cementless joint prosthesis versus tendon interposition for trapeziometacarpal osteoarthritis: a prospective study. *J Hand Surg Eur Vol*. 2019;44(2):151-8.
5. Goodman AD, Harris AP, Gil JA, Park J, Raducha J, Got CJ. Evaluation, Management, and Outcomes of Lunate and Perilunate Dislocations. *Orthopedics*. 2019 Jan 1;42(1):e1-e6.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie, cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles
xavier.libouton@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Pr. OLIVIER BARBIER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
olivier.barbier@uclouvain.be

COURT RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT:

Invokana 100 mg comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient de l'hydrochlorure de canagliflozine, équivalent à 100 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». **Invokana 300 mg comprimés pelliculés:** Chaque comprimé contient de l'hydrochlorure de canagliflozine, équivalent à 300 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 117,3 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». **Forme pharmaceutique:** Comprimé pelliculé. **Invokana 100 mg comprimés pelliculés:** Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de diamètre, avec l'inscription « UZ2 » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Invokana 300 mg comprimés pelliculés:** Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « UZ2 » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques:** Invokana est indiquée dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique. • En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. • En complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Concernant les résultats d'études vis-à-vis de l'association de traitements, des effets sur le contrôle glycémique ainsi que des événements cardiovasculaires et des populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Résumé des caractéristiques du produit. Population:** Les doses initiales de canagliflozine recommandées sont de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le début de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr ≥ 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour, voir par voie orale (voir « Dosage»). Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la durée initiale induite par la canagliflozine présente un risque. Chez les patients présentant des signes de déshydratation volemique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiques), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. **Populations particulières:** Patients âgés (≥ 65 ans): La fonction rénale et le risque de déshydratation volemique doivent être pris en compte. **Insuffisance rénale:** Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min. La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (RTT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique:** Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. **Précautions d'emploi:** 6.1. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité. La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 18 246 patients atteints de diabète de type 2, dont 11 078 patients traités par canagliflozine et 7 170, par un comparateur actif. Un médicament lors de 14 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle. Au total, 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires dédiées, possédant un traitement pendant 145 semaines de canagliflozine et 223 semaines dans l'essai CANVAS-R et 94 semaines dans l'essai CANVAS-R et 8 114 patients ont été traités lors de 12 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle et suivies pendant 12 semaines de canagliflozine et 109 semaines de comparateur actif. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo ou d'un sulfamide hypoglycémiant (à méformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les candidoses vaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez $> 0,5$ % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité incluant des données à long terme ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées versus placebo et versus comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables. Les effets indésirables présentés sont issus des analyses poolées des études menées versus placebo et comparateur actif décrites ci-dessus. Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post-commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessus sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$), très rares ($< 1/10 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées versus placebo et comparateur actif ainsi que de l'expérience post-commercialisation.** Infections et infestations. Indéterminée: Facilement réversible du péricrânium gonflé de l'ensemble du système immunitaire. Rare: Réaction anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Très fréquent: Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant. Peu fréquent: Déshydratation. Rare: Acidocétose diabétique. Affections du système nerveux. Peu fréquent: Sensation vertigineuse posturale. Syncope. Affections vasculaires. Peu fréquent: Hypertension. Hypertension orthostatique. Affections gastro-intestinales. Fréquent: Constipation. Souff. Nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Peu fréquent: Eruption cutanée, urticaire. Rare: Angio-œdème. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Peu fréquent: Fracture osseuse. Affections du système immunitaire. Fréquent: Polymyosite ou pollakiurie. Infection des voies urinaires (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation). Peu fréquent: Insuffisance rénale (principalement dans le diabète de type 2). Affections des organes de reproduction et de la sécrétion. Très fréquent: Candidose vulvovaginale. Fréquent: Balanite ou balanoposthite. Investigations. Fréquent: Dyspnée. Hémorragie augmentée. Peu fréquent: Hémorragie. Hémorragie augmentée. Lésions hépatiques. Fréquent: Kallémie augmentée. Phosphatémie augmentée. Actes médicaux et chirurgicaux. Peu fréquent: Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et le médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiaque. • Liés à la déshydratation volemique. • Liés à l'association de traitements. • Liés à la description de l'effet indésirable (Ei) ci-dessus. * Voir rubrique 4.4. **Résumé des caractéristiques du produit et de la description de l'effet indésirable (Ei) ci-dessus.** * Voir rubrique 4.4. **Résumé des caractéristiques du produit et de la description de l'effet indésirable (Ei) ci-dessus.** * Voir la description de l'effet indésirable (Ei) ci-dessus. * Voir les profils de données de sécurité des études pivot individuelles (I) compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés (≥ 55 ans et < 80 ans), les patients ayant un risque (CV plus élevé) ou généralement corréborés les effets indésirables présentés dans le tableau. **Soif** inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie. **Eruption cutanée** inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. ¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁴⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁵⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁶⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁷⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁸⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ⁹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁰⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹¹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹²⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹³⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁴⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁵⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁶⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁷⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁸⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ¹⁹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁰⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²¹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²²⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²³⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁴⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁵⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁶⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁷⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁸⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ²⁹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁰⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³¹⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³²⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁴ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁵ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁶ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁷ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁸ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³³⁹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁴⁰ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁴¹ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁴² Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³⁴³ Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. ³

Docteur, j'ai les doigts qui se rétractent

Xavier Libouton, Olivier Barbier¹

Doctor, my fingers are curling

A patient who consults for curling fingers is a common situation in hand surgery. Based on history taking, it is possible to distinguish between an acute and chronic condition. In acute cases, patients often report a trauma. The differential diagnosis includes tendon injury or osteoarticular involvement, which are not discussed here.

In case of chronic symptoms, two pathological conditions must be considered, namely Dupuytren's disease and trigger finger. The diagnosis is mainly clinical, but can be assisted by ultrasound if necessary. For Dupuytren's disease, the treatment is usually conservative as long as the palm of the hand can be completely laid down on a flat surface. When this is no longer possible, treatment of the symptom, i.e. contracture, may be considered. Collagenase (Xiapex®) injections are the currently preferred treatment option. To date, there is no cure for this disease. Regarding trigger finger, corticosteroid infiltrations are the first-line treatment to be privileged. First-line surgery should only be considered in case of secondary trigger finger, where studies have shown a trend towards recurrence following infiltrations.

KEY WORDS

Trigger finger, Dupuytren's disease

Un patient qui consulte pour des doigts qui se rétractent est une situation relativement fréquente en chirurgie de la main. L'anamnèse différenciera le caractère aigu du caractère chronique. En cas de pathologies aiguës, un traumatisme est souvent évoqué par le patient. Le diagnostic différentiel comprend une lésion tendineuse ou une atteinte ostéo-articulaire. Elles ne seront pas abordées ici.

Le tableau chronique comprend essentiellement deux entités pathologiques à savoir la maladie de Dupuytren et le doigt à ressaut. Le diagnostic, surtout clinique, peut être aidé par l'échographie si nécessaire. Pour la maladie de Dupuytren, le traitement est habituellement conservateur tant que la paume de la main peut être globalement appliquée sur une surface plane. Une fois que c'est n'est plus possible, un traitement du symptôme, à savoir la rétraction, peut être envisagé. Le traitement actuellement privilégié est celui à base d'injection de collagénase (Xiapex®). Il est important de signaler qu'à l'heure actuelle, il n'est toujours pas possible de soigner la maladie en elle-même. Concernant le doigt à ressaut, le traitement à promouvoir en première intention est l'infiltration. Le recours à la solution chirurgicale d'emblée n'est envisagé que chez des patients présentant un doigt à ressaut secondaire où des études montrent une tendance à la récurrence en cas d'infiltrations.

MALADIE DE DUPUYTREN (1)

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

La maladie de Dupuytren est une atteinte fibroproliférative bénigne de l'aponévrose palmaire superficielle. Elle fut décrite pour la première fois en 1831 par le baron Dupuytren, un chirurgien parisien.

Cette affection se traduit surtout par une symptomatologie typique entraînant d'abord un épaississement de l'aponévrose palmaire (stade nodulaire) évoluant ensuite vers une rétraction figée en flexion des doigts suite à la formation de brides fibreuses (stade des cordes).

La pathophysiologie précise de cette affection reste méconnue. Elle est clairement dépendante de l'âge avec un pic d'apparition entre 40 et 70 ans. La pathogenèse semble favorisée par un stress mécanique, le tabac et des prédispositions génétiques. Une atteinte ou des occlusions de la microvascularisation sont également susceptibles d'être des événements déclencheurs.

La maladie de Dupuytren est une affection fibrosante (2), conséquence d'une activation et d'une prolifération des fibroblastes en myofibroblastes. Il en résulte un dépôt excessif de matrice extra-cellulaire collagénique et non-collagénique. Histologiquement, on peut distinguer 3 phases au niveau de l'aponévrose palmaire :

1. une phase *proliférative* caractérisée par une prolifération et une différenciation des fibroblastes en des myofibroblastes avec formation de nodules ;
2. une phase *involutive* marquée par une prolifération abondante de myofibroblastes qui viennent s'aligner le long des fibres de collagène résultant en la formation de cordes ;
3. une phase *résiduelle* où les myofibroblastes sont remplacés progressivement par des fibrocytes qui diminuent progressivement en nombre avec formation de brides fibreuses avasculaires.

Les myofibroblastes (3) jouent un rôle central dans la pathogenèse de la maladie de Dupuytren. Ils génèrent la force responsable de la contracture de l'aponévrose palmaire superficielle. On a pu montrer que de nombreux facteurs de croissance et cytokines étaient impliqués dans la genèse des myofibroblastes et par conséquent de la maladie de Dupuytren. Il pourrait bien s'agir de cibles thérapeutiques potentielles pour l'avenir.

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Le diagnostic de la maladie de Dupuytren est exclusivement clinique. Il n'y a pour ainsi dire aucune indication de recourir à des examens complémentaires.

On peut avoir une forme isolée au niveau de l'aponévrose palmaire ou alors une forme mixte avec des atteintes soit de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose) ou de la verge (Maladie de Lapeyronie) (Figure.1). L'anamnèse et l'examen clinique feront rapidement la part des choses.

FIGURE 1. A. Illustration d'un stade nodulaire et de cordes rétractiles typiques d'une maladie de Dupuytren au niveau de la paume de la main. B. atteinte de la plante du pied



TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique d'une maladie de Dupuytren soulève une question essentielle. Quand faut-il intervenir ?

Cette question permanente est le fruit d'un double constat :

1. actuellement, on ne peut traiter que le symptôme de la maladie à savoir une rétraction et en aucun cas la maladie en elle-même ;
2. quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée, le taux de récurrence est relativement important aux environs de 30% en moyenne.

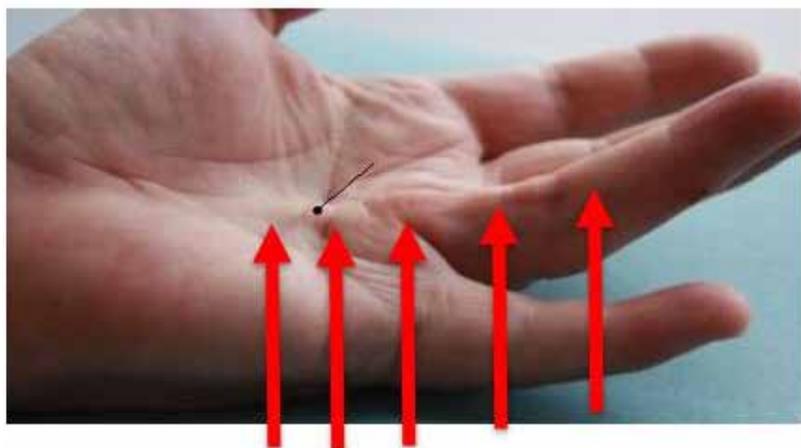
Au vu de ce qui précède, il est donc communément admis qu'un traitement ne sera proposé au patient qu'à partir du moment où il ne lui est plus possible d'appliquer la paume de la main sur une surface plane (test de la main à plat sur la table).

Les traitements possibles d'une rétraction sont l'injection d'une collagénase, la fasciectomy chirurgicale et l'aponévrotomie percutanée à l'aiguille qui tombe en désuétude.

L'utilisation de collagénase (Xiapex®) s'impose de plus en plus comme le traitement de premier choix de par les avantages qu'elle procure (Figure 2). Cela permet d'éviter la chirurgie, la récupération est plus rapide, les résultats cliniques sont comparables à ceux de la chirurgie et le taux de récurrence est inférieur à l'aponévrotomie à l'aiguille.

La procédure comporte une consultation au cours de laquelle le produit est injecté dans les cordes fibreuses rétractiles. 48 à 72H après, les diverses cordes injectées sont brisées par manœuvre externe sous anesthésie purement locale. Lors de la mobilisation, il peut survenir une effraction cutanée qui nécessite une cicatrisation dirigée pendant environ deux semaines. Le patient est

FIGURE 2. Illustration de la procédure par injection enzymatique. Les flèches rouges illustrent les différents sites d'injection de la collagénase.



48-72H après :

Mobilisation par manœuvres externes sous anesthésie locale

ensuite appareillé au moyen d'une attelle thermoformée pour préserver l'extension. Il porte cette attelle pendant 6 semaines post-intervention uniquement la nuit. Le recours à cette thérapeutique nécessite une formation avec délivrance d'un certificat pour obtenir le remboursement du médicament.

COMPLICATIONS

Les complications de l'injection de collagénase sont fréquemment un important œdème inflammatoire qui persiste quelques jours et qui ne nécessite aucune thérapeutique adjuvante. De très rare cas de ruptures tendineuses (tendons fléchisseurs) ont été décrits et sont probablement liés à des injections intra-tendineuses du produit.

Pour le reste, la complication majeure de la maladie de Dupuytren est la récurrence, ne poussant à traiter les patients trop rapidement.

À noter, qu'une atteinte du cinquième rayon donne malheureusement des résultats fonctionnels plus décevants que les autres doigts quel que soit le traitement appliqué.

DOIGT À RESSAUT

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

Le doigt à ressaut est une affection très fréquente. Il s'agit d'une affection caractérisée par un conflit entre les tendons fléchisseurs des doigts et les poulies qui appliquent ces tendons contre la chaîne ostéo-articulaire afin d'optimiser la flexion digitale. Le phénomène de ressaut est provoqué par un conflit mécanique dans le coulissement des tendons fléchisseurs (du tendon pour le pouce) au niveau de la première poulie localisée en regard de la tête du métacarpien.

Les signes pathologiques de cette affection sont habituellement situés davantage au niveau de la poulie que des tendons. Des études anatomo-pathologiques

des poulies ont montré des signes de dégénération, la présence de formation kystique, une dilacération des fibres et des infiltrats lymphocytaires.

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Le stade inaugural de l'affection est en général une douleur située dans la paume de la main en regard l'articulation métacarpo-phalangienne du ou des rayons digitaux incriminés. La douleur est souvent plus marquée le matin lors du réveil. L'évolution se fait par la suite vers un ressaut qui peut devenir de plus en plus gênant au cours du temps. Le stade final est un doigt bloqué en flexion qu'il n'est plus possible d'étendre.

La forme *primaire* (sans cause apparente) du doigt à ressaut est vue majoritairement chez la femme d'environ 50 ans (2 à 6 fois plus que l'homme).

Il n'est pas rare que plusieurs doigts soient concernés à la fois. Le doigt le plus fréquemment atteint est le pouce puis l'annulaire, le majeur, l'auriculaire et finalement l'index.

La forme *secondaire* est vue chez les patients atteints de diabète, de troubles de l'acide urique, d'insuffisance rénale et de rhumatisme articulaire.

Rarement, le doigt à ressaut peut être « congénital ». C'est quasiment exclusivement le pouce qui est atteint. L'enfant naît avec une attitude en flexion difficilement réductible du pouce. Une surveillance du développement de la préhension sera en général suffisante. La solution chirurgicale ne sera de toute façon pas envisagée avant 8 à 10 mois de vie au plus tôt.

TRAITEMENT (4,5)

Le traitement de premier choix du doigt à ressaut est souvent l'infiltration de corticostéroïde (6) (Depo-Medrol® 40mg) (Figure 3). On entend souvent les patients relater qu'on ne peut pas faire plus de 3 infiltrations. C'est davantage la fréquence que le nombre d'infiltration qui est important. Selon la littérature, 60 à 80% des patients seront guéris avec une infiltration.

La chirurgie ne doit être envisagée qu'après un échec de traitement conservateur. Elle est réalisée en hôpital de jour sous anesthésie purement locale et consiste en une section de la première poulie par une incision infra-centimétrique.

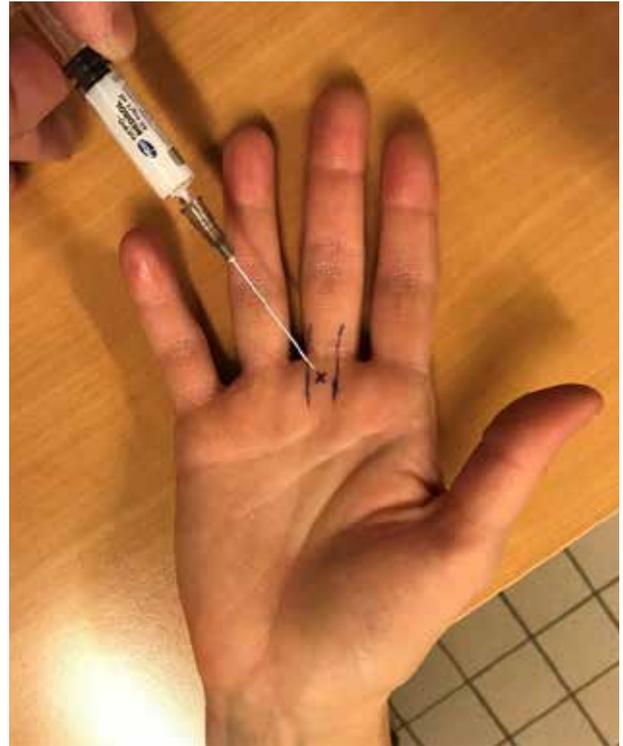
Une mobilisation immédiate est dès lors préconisée.

COMPLICATIONS

Les complications liées à la chirurgie comportent :

1. une lésion d'un nerf collatéral ;
2. une atteinte importante de la poulie A2 entraînant une corde et une fonctionnalité du doigt nettement altérée ;
3. une sensibilité douloureuse et une induration au niveau du site opératoire (en général de résolution spontanée avec 2 à 3 mois de recul) ;
4. un phlegmon de gaine constituant une urgence chirurgicale.

FIGURE 3. Illustration de la procédure d'une infiltration d'un doigt à ressaut.



RÉFÉRENCES

- 1 Degreef I. Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. *Rheumatol Ther.* 2016 Jun;3(1):43-51. Review.
- 2 Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpissinger TF, Feichtinger J, Zelger B, Sgonc R, Wolfram D. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:107-35. Review.
- 3 Rehman S, Goodacre R, Day PJ, Bayat A, Westerhoff HV. Dupuytren's: a systems biology disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):238. Review.
- 4 Matthews A, Smith K, Read L, Nicholas J, Schmidt E. Trigger finger: An overview of the treatment options. *JAAPA.* 2019 Jan;32(1):17-21.
- 5 Fiorini HJ, Tamaoki MJ, Lenza M, Gomes Dos Santos JB, Faloppa F, Belloti JC. Surgery for trigger finger. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 20;2:CD009860.
- 6 Nimigan AS, Ross DC, Gan BS. Steroid injections in the management of trigger fingers. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 Jan;85(1):36-43.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie, cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles
olivier.barbier@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Pr. XAVIER LIBOUTON

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

xavier.libouton@uclouvain.be

Docteur, j'ai la main qui picote

Olivier Barbier, Xavier Libouton¹

Doctor, I have tingling hands

Complaints of tingling and numbness in the hands are common. These paresthesias are most often indicative of a compressive neuropathy affecting the nerves of the hand. Compression of the median nerve in the carpal tunnel is the most common, followed by compression of the ulnar nerve in the cubital tunnel at the elbow. More rarely, the median nerve is compressed at the arcade of the pronator teres in the forearm and the ulnar nerve in the Guyon's canal at the wrist. Other compression sites also affecting the radial nerve, mainly under fibromuscular tunnels (distributed from the thoracic outlet to the distal part of the limb), and cervical root compressions may also cause paresthesias. The diagnosis is mainly clinical, but can be complemented by electromyography and ultrasound. The treatment is usually conservative in early stages, consisting in avoiding stress on the nerve and in corticosteroid infiltrations. If symptoms persist, surgical decompression gives good results and prevents sequelae if performed sufficiently early.

KEY WORDS

Compressive neuropathy, tunnel syndrome, paresthesia, hand, carpal tunnel syndrome, cubital tunnel syndrome

Les plaintes de mains qui fourmillent et s'endorment sont fréquentes. Ces paresthésies sont le plus souvent témoins d'une neuropathie compressive sur un trajet d'innervation de la main. La compression du nerf médian dans le canal carpien est la plus fréquente, suivie de la compression du nerf ulnaire dans le tunnel cubital au coude. Plus rarement, le nerf médian est comprimé au niveau de l'arcade du rond pronateur à l'avant-bras et le nerf ulnaire dans le canal de Guyon au poignet. D'autres sites de compression touchant aussi le nerf radial, essentiellement sous des arcades fibro-musculaires (distribuées depuis le défilé cervico-thoracique jusqu'à la partie distale du membre), de même que des compressions radiculaires au niveau cervical peuvent aussi provoquer des paresthésies. Le diagnostic, essentiellement clinique, peut être aidé particulièrement par l'électromyographie et l'échographie. Le traitement est habituellement conservateur dans les cas débutants, évitant les contraintes sur le nerf et par infiltration de corticoïdes. En cas de persistance, la chirurgie décompressive donne de bons résultats et évite les séquelles si elle est pratiquée suffisamment tôt.

SYNDROME DU CANAL CARPIEN

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

L'ensemble de signes constituant ce syndrome comprend : paresthésies (souvent avec augmentation nocturne et dans certaines positions, comme en flexion du poignet (augmentant la pression dans le canal carpien). Des sensations de gonflement de la main, une perte de force et des difficultés à manipuler les petits objets sont fréquemment rapportées.

Ce syndrome dont la prévalence est de plus de 3% dans la population (1) a une incidence d'atteinte d'environ 100 hommes et 200 femmes par 100.000 et par an. La moyenne d'âge de nos patients opérés est de 55 ans. Il résulte d'une compression du nerf médian à l'intérieur d'un canal fermé à sa partie postérieure par les os du carpe et à sa partie antérieure par le rétinaculum des tendons fléchisseurs. Au bord distal du rétinaculum des fléchisseurs, le nerf médian se divise en branches sensibles pour le pouce, l'index, le majeur, l'annulaire et la partie radiale de l'auriculaire. Il donne également une branche motrice se dirigeant vers la musculature thénarienne.

L'atteinte est souvent qualifiée d'idiopathique. L'augmentation du volume de la synoviale péri-tendineuse (activités répétées (jardinage, engins vibrants (pathologies professionnelles),...), pathologies rhumatismales) peut participer à la compression. Des neuropathies diffuses (génétiques, diabète,...) peuvent rendre les nerfs plus susceptibles à la compression. Des causes hormonales sont rencontrées. Notamment, le syndrome peut survenir en cours de grossesse et disparaître ensuite. Les causes traumatiques ne sont pas rares, comme l'association avec une fracture

de l'extrémité distale du radius. Les compressions par différentes tumeurs (lipome, kyste arthro-synovial, tumeur à cellules géantes,...) sont moins fréquentes.

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Les signes cliniques sont : paresthésies (100%), manœuvre de Phalen (paresthésies après 1 minute de flexion du poignet) positive (65%) ; signe de Tinel (décharge électrique à la percussion de la zone de lésion d'un nerf positif (50%). Dans les cas évolués, une amyotrophie de l'éminence thénar peut être notée (Figure 1).

FIGURE 1. Amyotrophie de l'éminence thénar dans un cas sévère de compression du nerf médian au niveau du canal carpien

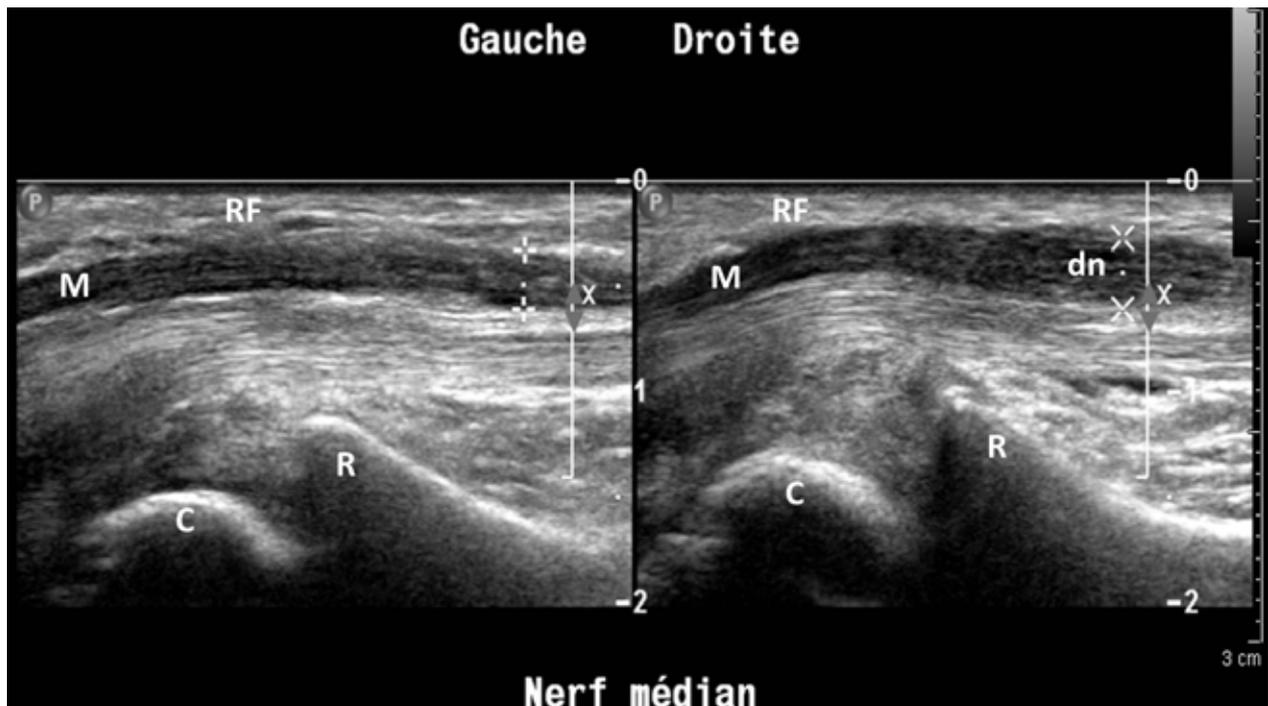


Le diagnostic est essentiellement clinique. Il peut être aidé par l'électromyographie (EMG) et l'échographie (2). Dans les cas restant douteux, une infiltration de corticoïdes peut être réalisée à titre diagnostique (et thérapeutique le cas échéant).

L'EMG peut confirmer le diagnostic, mettre en évidence d'autres sites de compression nerveuse ou une polyneuropathie et quantifier l'atteinte (intéressant pour le suivi d'un traitement conservateur, en cas d'évolution post-opératoire difficile ou en suspicion de récurrence). Parmi les nombreux paramètres, 3 sont fréquemment rapportés : la vitesse de conduction des fibres sensibles du nerf médian dans le canal carpien (normalement > 50 m/sec) ; la latence de réaction de la musculature thénar à la stimulation du nerf médian en amont du canal carpien (normalement < 4,2 msec pour une stimulation 7 cm en amont du poignet) et l'activité musculaire (spontanée et à la contraction) lors de la myographie. Les vitesses de conduction sont en rapport avec la qualité des gaines de myéline. Les amplitudes de courant sont en relation avec la quantité d'axones fonctionnels. Le rapport des conductions (latence du pic) du majeur à la paume et au poignet est un indice sensible dans les cas légers.

L'échographie peut montrer l'environnement du nerf (fibrose, tumeur compressive,...), sa structure fasciculaire et sa forme. Le calibre du nerf change en cas de compression. Il est aplati au niveau du site compressif et dilaté en amont (> 10mm² au niveau du pisiforme) par accumulation de métabolites venant du flux axonal, particulièrement dans les cas aigus (Figure 2).

FIGURE 2. L'échographie montre, en coupe longitudinale, la structure fasciculaire du nerf médian (M) à la face antérieure du radius distal (R) et des os du carpe (C). Le côté droit est pathologique avec dilatation du nerf (dn) en amont du retinaculum des fléchisseurs (RF)



Ce sont les mêmes axones qui vont, en passant dans les nerfs, de la moëlle épinière (axones moteurs) et des ganglions rachidiens (axones sensitifs) vers la main. Il n'est pas rare qu'ils soient comprimés simultanément à plusieurs endroits sur leur trajet, comme au niveau du rachis cervical, du défilé thoracique et d'un canal carpien ou cubital. La décompression d'un seul site peut déjà améliorer significativement la symptomatologie, en commençant habituellement par les sites périphériques plus accessibles.

CLASSIFICATION

Padua (3) a développé une classification électrophysiologique en 6 grades allant d'extrême (sans réponse motrice thénarienne) à normal.

TRAITEMENT

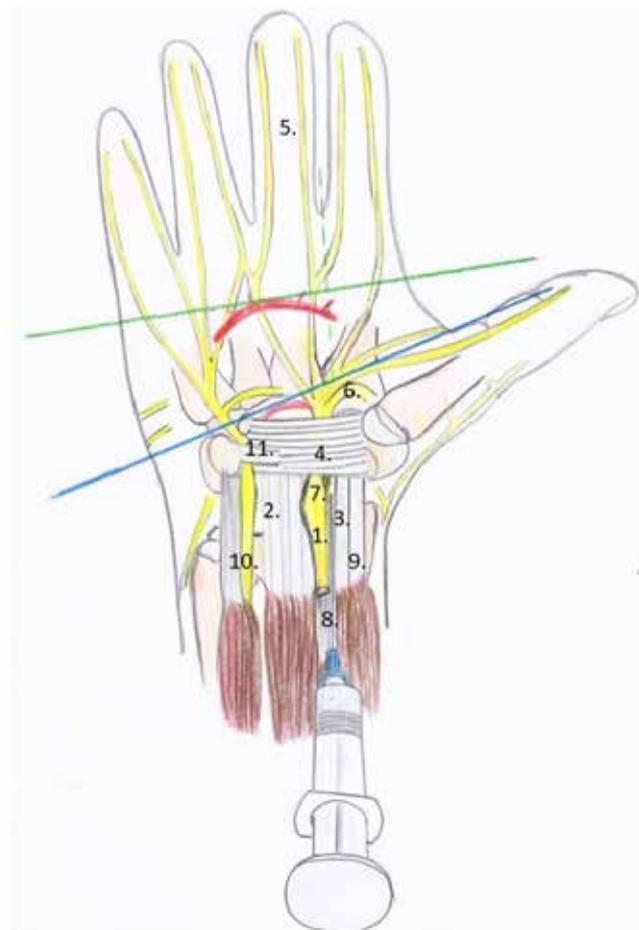
Il vise à décompresser le nerf et à diminuer la réaction d'irritation par le repos (particulièrement si un facteur externe est en cause), une attelle (le diamètre du canal est maximum avec le poignet en rectitude) (4), et souvent une

infiltration de corticoïdes (5, 6).

Pour infiltrer (Figure 3), après désinfection, l'aiguille orientée distalement (45°) pénètre la peau quelques mm en amont du pli de flexion (de part ou autre du Palmaris longus ; dans les limites du canal carpien (que l'on peut sentir en palpant le tubercule distal du scaphoïde du côté radial et le pisiforme du côté ulnaire). L'injection (par exemple Depo-Medrol 20 ou 40 mg) se réalise dans le canal, après avoir passé le retinaculum des fléchisseurs (une structure offrant une petite résistance, environ 1 cm sous la peau). Si la résistance est importante, il se peut que l'aiguille soit enfoncée dans les tendons (ressortir alors). Le patient sera bien interrogé quant à l'absence de « décharges électriques » (probablement dues à l'aiguille dans le nerf : ressortir, changer de place !). La résolution des symptômes après infiltration est plus fréquente et durable dans les cas légers (7).

La prise en charge est similaire en cas de diabète sous-jacent. Une infiltration de corticoïdes peut aider. La glycémie sera surveillée dans ses suites. Cependant, la décompression chirurgicale est le traitement le plus efficace et durable (1).

FIGURE 3. Le nerf médian (1) passe avec les tendons fléchisseurs des doigts (2) et du pouce (3) sous le retinaculum des fléchisseurs (4) tendu entre les os du carpe. Il se divise en branches sensitives (5) pour les 7 hémipulpes radiales et en branche motrice (6) se dirigeant vers l'éminence thénar. Si le nerf est comprimé sous le retinaculum, il se dilate habituellement en amont (7). Les infiltrations thérapeutiques de corticoïdes sont réalisées en dehors du nerf (fréquemment entre le Palmaris longus (sectionné sur ce dessin) (8) et le Flexor carpi radialis (9)). Le nerf ulnaire (10) passe entre le ligament carpi volare (11) et le retinaculum des fléchisseurs, dans un espace appelé canal de Guyon, pour se diviser en branches sensitive et motrice.



La chirurgie, réalisée de manière ambulatoire, vise à décompresser le nerf en lui donnant davantage d'espace dans le canal carpien. Ceci se réalise dans la toute grande majorité des cas par section du retinaculum des fléchisseurs (selon des modalités ouvertes ou endoscopiques (8)). Les berges sectionnées s'écartent, puis le ligament cicatrise (durant 2 mois) mais plus grand qu'auparavant. Une anesthésie locale (ou loco-régionale) est habituellement réalisée. La mobilisation douce immédiate est recommandée pour éviter les adhérences fixant le nerf. La main est gardée souvent à hauteur du cœur pour 48h afin d'éviter le gonflement. S'ils ne sont pas résorbables, les fils sont enlevés à 2 semaines. De petits massages de la cicatrice sont alors recommandés. La kinésithérapie n'est habituellement pas nécessaire. La plupart des activités manuelles (professionnelles) sont reprises après 4 semaines. Les paresthésies (notamment nocturnes) disparaissent habituellement dès les premiers jours après l'opération. Dans les atteintes sévères, une réinnervation sensitive et motrice partielle est possible, les axones régénérant vers la périphérie à raison d'environ 1 mm par jour. Pour éviter les séquelles, la chirurgie doit être réalisée avant les atteintes sévères.

COMPLICATIONS

- En cas de retard de traitement : amyotrophie, perte de sensibilité.
- Syndrome douloureux régional complexe). Une chirurgie peu traumatique et une mobilisation précoce limitent ces réactions.
- Davantage en cas de chirurgie ouverte, la zone opérée et la cicatrice restent parfois un peu sensible (rarement au-delà de 2-3 mois).
- Une libération chirurgicale complète du nerf, notamment par section complète du retinaculum, est indispensable pour prévenir une résolution incomplète ou une récurrence des symptômes.

NEUROPATHIE ULNAIRE AU COUDE

DÉFINITION-PATHOGÉNIE

Deuxième en fréquence, la neuropathie ulnaire au coude est souvent causée par étranglement du nerf dans le tunnel cubital, par une arcade fibro-musculaire à la sortie de la gouttière épitrochléo-olécrânienne). La flexion du coude diminuant significativement le diamètre du tunnel et étirant le nerf aggrave la situation. La neuropathie peut aussi être liée à des appuis, à des tumeurs compressives ou à une déformation osseuse du coude (compression ou traction par valgus).

DIAGNOSTIC ET VARIANTES

Plaintes : paresthésies dans les 2 derniers doigts de la main, irradiations douloureuses au bord ulnaire de l'avant-bras, sensations de gonflement de la main, perte de force, difficultés à manipuler les petits objets.

Signes cliniques : signe de Tinel (souvent à la partie distale de la gouttière épitrochléo-olécrânienne), amyotrophie de la musculature intrinsèque de la main (avec signe de Froment (par déficit du muscle adducteur du pouce)).

L'EMG avec des stimulations multiples le long du trajet du nerf ulnaire au coude permet souvent de localiser précisément la zone de lésion maximale.

L'échographie peut confirmer le site de compression du nerf et éliminer d'autres pathologies compressives (kyste, tumeur,...). Elle peut aussi confirmer l'instabilité du nerf sautant de part et d'autre de l'épitrochlée lors des mouvements de flexion-extension. Ce phénomène n'est pas rare dans la population mais peut être lié aux symptômes de neuropathie (justifiant une transposition chirurgicale du nerf à la face antérieure du coude). L'IRM montre aussi les nerfs. Elle n'a pas les capacités dynamiques de l'échographie et sa résolution reste souvent inférieure.

CLASSIFICATION

La classification de McGowan (9) est fréquemment rapportée : 0= normal ; I= troubles sensitifs sans faiblesse musculaire ; II= faiblesse musculaire sans atrophie ; III= atrophie musculaire.

TRAITEMENT

Dans les atteintes légères, le traitement conservateur avec information concernant les mouvements et positions (Figure 4) peut diminuer les symptômes subjectifs (10).

FIGURE 4. A. L'appui sur la face interne du coude et la flexion prolongée seront évités. B. Appui à la face interne du coude (conducteur, repos dans un fauteuil avec accoudoirs,...).



La flexion peut être limitée par une attelle souple et les compressions évitées par une attelle rembourrée en regard du nerf. Une attelle nocturne d'extension peut être utile. Près de 50% des patients s'améliorent, sans nécessiter de chirurgie (11).

Si les symptômes sensitifs et moteurs ne s'améliorent pas ou que l'atteinte initiale semble sévère (notamment vitesse de conduction < 40 m/s au coude), la chirurgie est envisagée. Elle vise à décompresser le nerf (par voie ouverte ou endoscopique), essentiellement en

sectionnant la gaine du tunnel cubital. Un mauvais état de la gouttière épitrochléo-olécrânienne ou une instabilité du nerf justifient sa transposition à la face antérieure du coude.

Suites opératoires : mobilisation précoce. Le retour aux activités se fait après 3-4 semaines dans les libérations simples (davantage après transposition). Environ 80% de patients sont améliorés. En moyenne, un grade de McGowan est gagné (signifiant aussi l'absence de récupération complète dans les cas sévères et justifiant un traitement chirurgical suffisamment précoce).

AUTRES NEUROPATHIES COMPRESSIVES AU MEMBRE SUPÉRIEUR, MOINS FRÉQUENTES, PROVOQUANT DES PARESTHÉSIES DE LA MAIN

Les manœuvres diagnostiques, les examens complémentaires et l'approche thérapeutique sont similaires aux neuropathies des nerfs médians et ulnaires dans le canal carpien et le tunnel cubital.

NERF ULNAIRE AU NIVEAU DU CANAL DE GUYON

Ce canal, au bord cubital du poignet donne passage à l'artère ulnaire et au nerf ulnaire qui se divise à sa sortie en branche motrice pour la musculature intrinsèque de la main et en branche sensitive pour les 4 et 5^e doigts (figure 3). Une compression du nerf idiopathique, par une masse ou par pression externe (comme sur un guidon de vélo (12)) peut être rencontrée.

NERF MÉDIAN AU NIVEAU DE L'ARCADE DU ROND PRONATEUR

La compression du nerf médian entre les chefs du rond pronateur, à la partie proximale de l'avant-bras peut se manifester par une atteinte sensitive dans le territoire médian de la main. L'EMG et l'échographie peuvent aider au diagnostic.

BRANCHE SENSITIVE DU NERF RADIAL À LA PARTIE DISTALE DE L'AVANT-BRAS

Des paresthésies peuvent se noter dans le territoire sensitif du nerf radial à la main (face dorsale du 1^{er} espace intermétacarpien et de la base de l'index, dos du pouce) suite à une compression de la branche sensitive du nerf radial perforant l'aponévrose de l'avant-bras. Ce syndrome (Wartenberg) peut être provoqué par la pronation, l'inclinaison ulnaire du poignet et la percussion (signe de Tinel environ 9 cm en amont de la styloïde radiale). La tendinopathie de De Quervain (sans trouble sensitif) est un diagnostic différentiel. L'adaptation des mouvements, l'évitement de compression externe et éventuellement une infiltration sont souvent adéquats en traitement.

RÉFÉRENCES

1. Calandruccio JH, Thompson NB. Carpal Tunnel Syndrome: Making Evidence-Based Treatment Decisions. *Orthop Clin North Am.* 2018;49(2):223-9.
2. Fowler JR, Munsch M, Tosti R, Hagberg WC, Imbriglia JE. Comparison of ultrasound and electrodiagnostic testing for diagnosis of carpal tunnel syndrome: study using a validated clinical tool as the reference standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(17):e148.
3. Padua L, Lo Monaco M, Padua R, Gregori B, Tonali P. Neurophysiological classification of carpal tunnel syndrome: assessment of 600 symptomatic hands. *Ital J Neurol Sci.* 1997;18(3):145-50.
4. Page MJ, Massy-Westropp N, O'Connor D, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD010003.
5. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD001554.
6. Chesterton LS, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, Dziedzic KS, Davenport G, Jowett SM, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10156):1423-33.
7. Gelberman RH, Aronson D, Weisman MH. Carpal-tunnel syndrome. Results of a prospective trial of steroid injection and splinting. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(7):1181-4.
8. Scholten RJ, Mink van der Molen A, Uitdehaag BM, Bouter LM, de Vet HC. Surgical treatment options for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003905.
9. Mc GA. The results of transposition of the ulnar nerve for traumatic ulnar neuritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1950;32-B(3):293-301.
10. Caliandro P, La Torre G, Padua R, Giannini F, Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD006839.
11. Boone S, Gelberman RH, Calfee RP. The Management of Cubital Tunnel Syndrome. *The Journal of hand surgery.* 2015;40(9):1897-904; quiz 904.
12. Brubacher JW, Leversedge FJ. Ulnar Neuropathy in Cyclists. *Hand Clin.* 2017;33(1):199-205.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie, cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles
xavier.libouton@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Pr. OLIVIER BARBIER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
olivier.barbier@uclouvain.be

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

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. **Initiation:** **Patients with type 1 diabetes mellitus:** The recommended starting dose in insulin naive patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naive patients with type 1 diabetes. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations:** **Elderly patients (≥ 65 years old):** The safety and efficacy of Fiasp has been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2 of the SmPC, but no recommendation on a posology can be made. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. **Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.**

Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwin® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials. **Very common:** hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. **Common:** allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator). Anaphylactic reactions have not been reported with Fiasp. With insulin preparations in general, anaphylactic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening], injection/infusion site reactions [including rash, redness, inflammation, bruising, and itching was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipoatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator)]. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. **Special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **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. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

FlexTouch® 10 x 3 ml € 77,22
Vial 10 ml € 25,01

Fiasp®

GET UP TO SPEED



From the first bite*

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®1,2

* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–559

BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018



SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

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. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwin® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

Comment interpréter et bilancer une perturbation des transaminases ?

Perrine Vande Berg, Peter Stärkel¹

Transaminases : When should it be considered?

An elevation in aminotransferases may be of multiple etiologies and should be investigated. In this article, the different etiologies of increased aminotransferase blood levels are being reviewed, with a systematic approach to interpret transaminase alterations proposed. It is essential to establish whether aminotransferase blood levels are either acutely or chronically disturbed. A thorough assessment of personal and family past-medical history and exposure to toxics, medications, and dietary supplements should be obtained. Subsequently, given an acute perturbation, a baseline blood assessment for various viral etiologies must include HBs antigen, anti-HBc antibody, and IgM antibodies for hepatitis A, hepatitis E, EBV, CMV, HSV, VSV, and HIV. A liver Doppler ultrasound should be performed to exclude vascular etiologies. Concerning chronic disturbances, alcohol consumption must be detailed, and metabolic syndrome sought using physical examination and biological parameters. In addition, one should screen for hepatitis B and C viral infection and for hemochromatosis (ferritin levels and transferrin saturation). In a second step, liver autoimmune and genetic diseases are to be looked for. A Doppler ultrasound of the liver should be performed in the event of chronic perturbation with the aim to assess the presence of steatosis and signs of cirrhosis. Any patient with severe acute hepatic impairment and chronic B or C viral infection or autoimmune, metabolic, and genetic disorders must be referred to a specialized centre.

KEY WORDS

Transaminases, etiologies, hepatitis, toxic perturbation, metabolic disorder, genetics

Une perturbation des transaminases peut avoir de multiples étiologies et doit être investiguée de façon systématique et rigoureuse. En premier lieu, il faut tenter d'établir si la perturbation des transaminases est aiguë ou chronique. Quoi qu'il en soit, une anamnèse poussée concernant les antécédents personnels et familiaux, l'exposition aux toxiques, la consommation de médicaments ou de compléments alimentaires (ou autre suppléments) doit être réalisée. Par la suite, dans les atteintes aiguës nous proposons de réaliser un bilan de base virologique comprenant le dosage de l'antigène HBs (HBs Ag), l'Ac HBc, les anticorps IgM anti-HAV, anti-HEV, anti-HIV et les anticorps IgM anti-EBV/CMV/HSV/VZV. Pour d'autres étiologies, plus rares, il est souhaitable de solliciter un avis spécialisé.

Dans les atteintes chroniques, la consommation d'alcool doit être précisée, le syndrome métabolique recherché et un dosage des sérologies HCV et HBV et un bilan martial (ferritine, saturation de la transferrine) doit être demandé. Dans un second temps, les maladies auto-immunes et génétiques du foie sont à rechercher. Une échographie doppler du foie doit être réalisée dans les atteintes aiguës afin d'exclure une atteinte vasculaire et dans les atteintes chroniques afin d'établir la présence de stéatose ou des signes de cirrhose. Tout patient avec une atteinte hépatique aiguë sévère ou une atteinte chronique virale (B ou C), auto-immune, métabolique ou génétique doit être référé en milieu spécialisé.

Que savons-nous à ce propos ?

Une augmentation des transaminases est associée à une augmentation de la mortalité liée au foie et globale et doit donc être investiguée.

Que nous apporte cet article ?

L'article vous propose une démarche systématique devant une perturbation des transaminases et un rappel des différentes étiologies tant aiguës que chroniques.

INTRODUCTION

De nos jours, les tests hépatiques sont fréquemment demandés lors des prises de sang de routine et comprennent les transaminases telles que les ALT (GPT) et les AST (GOT) qui sont des marqueurs d'atteinte hépatocellulaire ainsi que les metalloprotéinases telles que la phosphatase alcaline (PPA) et la bilirubine qui reflètent l'atteinte des voies

biliaires et/ou la cholestase. La fonction hépatique quant à elle est représentée par la bilirubine (à prédominance directe), l'albumine et l'INR. Une perturbation de ces tests doit inciter tout médecin à suivre et à bilanter.

Les ALT sont les plus spécifiques du foie alors que les AST et les PPA se trouvent dans beaucoup d'autres organes tels que respectivement le muscle cardiaque, le muscle squelettique, ... l'os, le placenta, ... et peuvent être augmentées en cas d'atteinte de ces tissus. Afin de confirmer l'origine hépatique des PPA, un dosage de l'enzyme canaliculaire GGT peut être effectué. Les normes sont définies selon une population en bonne santé répartie sur une courbe de Gauss et peuvent varier entre les différents laboratoires.

Une augmentation des transaminases est associée à une augmentation de la mortalité liée au foie (1) et globale (2) et doit être investiguée si persistante. Notons que des valeurs normales n'excluent pas une atteinte hépatique significative.

Une perturbation des transaminases peut avoir diverses origines et une bonne anamnèse, un bon examen clinique et quelques examens complémentaires peuvent orienter vers le bon diagnostic et la bonne prise en charge.

PRÉCISER LES CIRCONSTANCES ET LE CONTEXTE

Avant de se lancer dans des investigations supplémentaires et parfois complexes, il est utile de se poser une série de questions qui permettent d'orienter la mise au point. Dans un premier temps, il est important de savoir s'il s'agit d'une perturbation aiguë des transaminases ou chronique de plus de 6 mois, ce pourquoi il faut rechercher des prises de sang antérieures afin d'apprécier la durée de la perturbation.

Le contexte de l'apparition de la perturbation peut orienter le diagnostic différentiel : « Est-ce que votre patient a voyagé récemment et dans quel pays ? A-t-il présenté de la fièvre, un syndrome grippal ou des plaintes digestives ? A-t-il pris des toxiques tels que de l'alcool, des drogues (cocaïne, l'ecstasy, ...), des nouveaux médicaments (endéans les 3 mois), des suppléments alimentaires ou des phytothérapies tels que les thés du Dr. Ernst, Herbalife, ... ? Est-ce que votre patient est en surcharge pondérale ? »

Il est important de connaître les facteurs de risques des virus hépatotropes tels que les antécédents de transfusion, tatouage, piercing, acupuncture... mais également connaître le carnet vaccinal (hépatite A, hépatite B) de votre patient qui vous aidera également à exclure certaines étiologies virales et éviter des demandes de prise de sang inutiles. L'état d'immunosuppression de votre patient peut également favoriser certaines infections virales et est donc importante à prendre en compte.

Finalement, le profil cytolytique ou cholestatique des perturbations et l'importance de ceux-ci (inférieur à 5 fois la norme, de 5 à 15 fois la norme, au de-là de 15 fois la norme) pourront vous aider à orienter le diagnostic (3) tout comme la présence de LDH associé.

ÉTIOLOGIES

Selon les circonstances et l'importance des perturbations biologiques, certaines étiologies doivent préférentiellement être recherchées. Chez les patients avec des ALT et/ou des AST inférieures à 5 fois la norme, on recherche plutôt des atteintes chroniques telles qu'une infection par le virus de l'hépatite B et C, la maladie alcoolique du foie, la NAFLD, et les atteintes liées aux médicaments/suppléments alimentaires. Si ces atteintes ont été formellement exclues, on se tournera vers l'hémochromatose, les autres maladies génétiques et les hépatites auto-immunes surtout s'il s'agit d'une femme.

En cas de perturbations aiguës avec des ALT et/ou AST entre 5 et 15 fois la norme, une recherche d'atteintes virales aiguës tels que l'hépatite A, l'hépatite E, le virus Ebstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV) doit être réalisée. D'autres virus comme le virus de l'hépatite B, le virus herpès simplex et zoster et l'HIV peuvent également être incriminés. Cependant, toute infection virale ou bactérienne peut s'accompagner d'une perturbation aiguë des tests hépatiques parfois importante sans que l'on puisse nécessairement épingler l'agent causal. Il ne faut pas non plus négliger la prise récente d'un nouveau « médicament » (en automédication ou prescrit) au sens large du terme.

Si les ALT et/ou AST dépassent 15 fois la norme (souvent en association avec une nette élévation des LDH), ou en cas d'une élévation massive des ALT au-delà de 10 000 U/L, une toxicité au paracétamol et une atteinte vasculaire (tel que le Budd Chiari) ou ischémique hépatique (trouble du rythme cardiaque intermittent, foie de choc) doit être recherchée. Il ne faut pas oublier les pseudo-hépatites aiguës liées à une atteinte infiltrative par les lymphomes et les invasions tumorales (4).

TOXIQUES

Alcool

La consommation d'alcool constitue un problème de santé publique y compris en Belgique (5). Elle est la cause principale d'une atteinte hépatique chronique et est fréquemment un cofacteur. 10 à 20% des consommateurs chroniques d'alcool développent une atteinte hépatique sévère (6). Une consommation d'alcool > 140 g pour une femme et > 210 g par semaine pour un homme, et/ou la présence d'un Dupuytren, d'une hypertrophie parotidienne et une atrophie testiculaire à l'examen clinique peuvent orienter vers une étiologie alcoolique de même que des AST supérieures aux ALT surtout si le ratio est approximativement de 2 pour 1. D'autres marqueurs biologiques peuvent renforcer la suspicion d'un abus d'alcool comme la macrocytose et l'augmentation des GGT, des triglycérides, de l'acide urique et des IgA.

Médicaments

L'atteinte hépatique liée aux drogues (DILI : *Drug-induced*

Liver Injury) est définie par une atteinte hépatique liée à la prise de xénobiotiques, de plantes ou de médicaments qui provoquent une perturbation des tests hépatiques avec ou sans dysfonction hépatique associée (7). Elle peut aller d'une simple perturbation des enzymes hépatiques à une atteinte aigue voire même des atteintes fulminantes mais peut également donner des perturbations chroniques. Près de mille médicaments ont été incriminés dans des atteintes hépatiques et elle est la première cause de décompensation aigue du foie dans certains pays (4). Les antibiotiques et les antiépileptiques représentent plus de 60% des DILI (8). Une intoxication accidentelle ou volontaire au paracétamol donne une atteinte cytolitique qui peut être fulminante avec des transaminases au-delà de 10 000 UI/L associée à une bilirubine faiblement augmentée pouvant évoluer rapidement vers une défaillance multi-systémique.

On peut classer les atteintes médicamenteuses selon le type de perturbation biologique : atteinte cholestatique, cytolitique ou mixte selon la *valeur R* (ALT/VN ALT divisée par les PPA/VN PPA). Les atteintes cytolitiques sont les plus fréquentes et de plus mauvais pronostic. Les différentes atteintes avec la valeur R correspondante et les médicaments les plus fréquemment incriminés ont été repris dans le Tableau 1 (8).

Il existe aussi une atteinte de type stéatohépatite rencontrée avec le tamoxifène et l'amiodarone et des atteintes veino-occlusives avec les chimiothérapies tel que le Busulfan et le cyclophosphamide.

TABLEAU 1. Médicaments les plus fréquemment incriminés dans une atteinte hépatique

Classes	Atteinte hépatocellulaire Valeur R > 5	Atteinte cholestatique Valeur R < 2	Atteinte mixte 2 > Valeur R < 5
Antibiotiques	(Amoxicilline-clavulanate)	Amoxicilline-clavulanate	/
	Isoniazide, (Pyrazinamide, Rifampicine)	/	/
	(Triméthoprim – sulfaméthoxazole)	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	/
	Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Fluoroquinolones
	Macrolides	(Macrolides)	/
	Nitrofurantoïne	/	/
	Minocycline	/	/
Anti-épileptiques	Phénytoïne	Phénytoïne	Phénytoïne
	Carbamazépine	Carbamazépine	Carbamazépine
	Lamotrigine	/	/
	Valproate	/	/
Analgésiques	Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	/	/
Immunomodulateurs	Interféron alpha, Interféron beta	/	/
	Anti-TNF	/	/
	Azathioprine	Azathioprine	/
Autres	Paracétamol	/	/
	Allopurinol	/	Allopurinol
	Amiodarone	Amiodarone	Amiodarone
	/	Androgènes	/
	Sulfasalazine	Sulfasalazine	Sulfasalazine
	Certains Inhibiteurs de pompe à proton (IPP)	/	/
	Certains Inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC)	Certains IEC	/
	Certains antidépresseurs de type SSRI	Certains tricycliques	antidépresseurs

R = ALT/Valeur normale ALT divisée par les phosphatases alcalines (PPA)/Valeur normale PPA

Suppléments alimentaires, phytothérapies, drogues, autres

Tout comme les médicaments, les compléments de type médecine alternative ou suppléments diététiques, ... pris par le patient endéans les 6 mois peuvent provoquer une atteinte soit aigue soit chronique se manifestant parfois des mois plus tard. 9% des atteintes hépatiques incriminées aux drogues sont liées aux plantes et aux suppléments alimentaires (9) mais la vraie incidence est difficilement calculable vu le faible contrôle que l'on a sur les ventes et sur les différents mélanges complexes contenant différentes substances. Le Tableau 2 donne un aperçu des substances les plus fréquemment associées à une toxicité hépatique (10,11).

Les drogues dures telles que le 5 - Methoxy - 3,4 - methylenedioxyamphétamine (Ecstasy, MDMA), la cocaïne, la phencyclidine (Angel Dust) et les colles contenant du Toluene, le trichloroethylene ou le chloroforme peuvent également donner des atteintes hépatiques.

L'intoxication à l'Amanite Phalloïde qui provient d'un champignon vénéneux donne une atteinte hépatocellulaire après une phase gastro-intestinale avec nausée, vomissement et douleur abdominale.

TABLEAU 2. Plantes et compléments avec hépatotoxicité documenté

Plantes et leurs extraits	Suppléments-Associations
Herbes chinoises : Ji bu Huan, Ephedra	Thés/tisanes Dr. Ernst
Gentiane	Hydrocyxut
Germander	OxyELITE Pro
Alchemille	Herbalife
Senna	Flavocoxib
Kava	
Scutellaria	Autres compléments
Chaparral	Stéroïdes anabolisant
Millepertuis	Cartilage de requin
Chardon Marie	
Actée noire	
Extrait de thé vert (catechin)	

MÉTABOLIQUES

Maladie stéatosique non-alcoolique

La maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD) est de plus en plus fréquente dans notre population et atteint 17-46% de la population (12). Elle est caractérisée par la présence d'une stéatose souvent en association avec un syndrome métabolique (surpoids/obésité (BMI>30 kg/m²), hypertension artérielle, perturbations lipidiques, intolérance glucidique/diabète) et une consommation

calorique importante souvent sous forme de sucres rapides. Les transaminases sont peu corrélées à la sévérité de la pathologie. Cependant, en cas de perturbation des transaminases, ces patients sont plus à risque d'avoir une NASH et d'évoluer vers une cirrhose (3). Il n'y a pas de *pattern* biologique spécifique mais les GPT sont fréquemment plus élevés que les GOT et ne dépassent que rarement les 300 UI/l. Il n'y a pas de sérologie ou de test diagnostique spécifique; la NALFD reste un diagnostic d'exclusion.

Diabète déséquilibré

Les patients atteints d'un diabète de type 2 ont un certain degré d'insulinorésistance et un taux élevé d'acides gras circulants. Ces modifications, surtout en présence d'un déséquilibre diabétique modéré à important, ont été associées à une perturbation souvent modérée des transaminases qui se normalisent une fois que le diabète est équilibré (13).

Dysthyroïdie

On sait depuis de longues années que les hormones thyroïdiennes peuvent moduler l'activité métabolique de différents tissus. Une dysthyroïdie, que ce soit une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie, peut s'accompagner d'une perturbation des transaminases. Ces perturbations disparaissent également une fois que la pathologie thyroïdienne est contrôlée (14).

ATTEINTES VIRALES

Atteinte virales aiguës

Les atteintes virales aiguës peuvent être causées par les virus hépatotropes tels que les virus de l'hépatite A, B et E. Ces atteintes peuvent évoluer vers une décompensation hépatique aigue dont la mortalité est la plus élevée dans les hépatites aigue B (4).

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN et peut donner une hépatite aigue lors d'une infection *de novo* ou une réactivation. L'infection par le virus de l'hépatite B est surtout transmise verticalement dans les régions endémiques telles que l'Asie et l'Afrique et par voie parentérale ou sexuelle aux Etats Unis et les pays occidentaux. Le diagnostic d'une hépatite virale B aigue est basée sur la présence de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc IgM.

Le virus de l'hépatite A est un virus à ARN et a comme seule réservoir les humains. La transmission se fait par voie féco-orale sur un mode sporadique ou endémique dans des pays en voie de développement. Les facteurs de risque pour une atteinte hépatique fulminante sont un âge avancé et une pathologie hépatique sous-jacente. La période d'incubation est de 28 jours et la symptomatologie débute le plus souvent par des nausées, des vomissements, de la fièvre, des douleurs abdominales puis l'apparition

d'un ictère cholestatique. Les transaminases sont souvent supérieures à 1000 (ALT>AST) et cette perturbation précède l'augmentation de la bilirubine qui reste habituellement inférieure à 10 mg/dL et les PPA jusque 400 U/L. Le diagnostic se pose par la présence d'anticorps IgM anti-HAV. Les IgG apparaissent dans la phase de convalescence et confèrent une protection à vie tout comme la vaccination.

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN dont les génotypes 1 et 2 ont un réservoir humain et les génotypes 3 et 4 un réservoir surtout porcin. Il existe une pandémie mondiale et elle est la première cause d'hépatite virale aigue (15). Le virus de l'hépatite E est transmise par voie féco-orale (ou par transfusion) sur un mode sporadique (génotypes 3 et 4) ou endémique dans les pays en voie de développement (génotype 1 et 2). Le temps d'incubation est de 40 jours et la majorité des infections sont asymptomatiques. Son mode de présentation est fort semblable à l'hépatite A avec un syndrome grippal avec myalgie, fièvre, trouble du transit et douleur abdominale suivie d'une apparition d'un ictère. On peut observer des hépatites aiguës sévères en présence d'une pathologie hépatique sous-jacente ou chez des femmes enceintes ou des patients immunodéprimés. Le diagnostic se fait par la recherche d'anticorps anti-HEV IgM qui peuvent persister jusqu'à 3 à 4 mois après l'infection. Les IgG restent positifs au long court. La réalisation d'une PCR est importante surtout chez les patients immunodéprimés, notons toutefois que la virémie est de courte durée.

D'autres virus non hépatotropes peuvent être associés à une atteinte hépatique aigue et la biologie sera souvent marquée par un taux de LDH élevé. Le cytomégalovirus et le virus de l'Ebstein Barr peuvent donner des atteintes hépatiques chez les immunocompétents et les immunodéprimés. Les perturbations biologiques sont associées à de la fièvre, de la fatigue et des adénopathies. Une infection aigue à HIV peut donner des symptômes digestifs avec nausée, diarrhée et anorexie et une hépatite. Le virus herpès (HSV1, HSV2 et VZV) peut donner une atteinte hépatique lors d'une primo-infection ou une réactivation surtout chez les immunodéprimés et les femmes enceintes. Le tableau est marqué par la présence de fièvre et des transaminases à plus de 50 fois la normale, une bilirubine inférieure à 10 mg/dL et une leucopénie. La suspicion clinique suffit pour traiter par un traitement antiviral. Le diagnostic de ces différentes affections virales se fait par des tests sérologiques en dosant des anticorps de type IgM. La détermination d'anticorps de type IgG est peu utile en cas d'hépatites aiguës.

Atteinte virale chronique

Le bilan d'une perturbation des transaminases comporte la recherche d'une infection par les virus de l'hépatite C et B. L'infection par le virus de l'hépatite C doit être recherchée surtout s'il y a des facteurs de risque notamment des antécédents d'utilisation de drogues intraveineuses ou intranasales, de comportement sexuel à haut risque et d'autres cités plus haut. Le screening de l'infection est

réalisé par un dosage des anticorps anti-HCV qui ont une sensibilité de 92-97%. Si ceux-ci sont présents, l'infection doit être confirmée par la recherche de l'HCV ARN par PCR (16).

La recherche du virus de l'hépatite B doit être réalisée par un dosage de l'antigène HBs (AgHBs; signe d'infection hépatique), d'anticorps anti-HBc (signe d'exposition préalable) et anti-HBs (signe d'immunité). Si l'antigène HBs est positif il est conseillé de déterminer la virémie en dosant l'HBV DNA par PCR (17).

Notons qu'en Belgique, la couverture vaccinale contre l'hépatite B est supérieure à 95 % pour la troisième dose du calendrier vaccinal (18), ce qui n'est pas nécessairement le cas pour d'autres pays.

ATTEINTES AUTO-IMMUNITAIRES

La perturbation des transaminases due à une atteinte hépatique auto-immune est rare (16-18 cas/100 000 habitants) dont le tableau clinique est très hétérogène. L'hépatite auto-immune peut avoir une présentation chronique ou aigue, voire même fulminante. Elle touche surtout les femmes (4 femmes pour 1 homme) et a deux pics d'incidence : un pic vers l'adolescence et entre 40-60 ans. Elle peut être associée à des atteintes cholestatiques telles qu'une cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante ; on parle alors d'un *overlap syndrome* (19).

Notons qu'une hépatite auto-immune peut apparaître après une atteinte hépatique médicamenteuse ou virale. L'hépatite auto-immune est caractérisée par un taux élevé d'IgG et par la présence de marqueurs sérologiques tels que le facteur anti-nucléaire (FAN), les anticorps anti-muscle lisse, et anti-actine. Un dosage des anticorps anti-mitochondries et des ANCA est également recommandé afin de détecter un éventuel *overlap syndrome*. Des formes très rares avec présence d'anticorps anti-LKM1, anti-cytosol ou anti-SLA existent.

D'autres atteintes auto-immunes, telle que la maladie cœliaque, peuvent s'accompagner d'une perturbation des transaminases. En effet, 40% des patients avec une maladie cœliaque ont une augmentation des transaminases au diagnostic et celle-ci disparaît avec un régime sans gluten (20). Devant un tableau d'anémie ferriprive, de diarrhée et de perturbation des transaminases, une recherche d'anticorps anti-transglutaminases associée à un dosage des IgA doit être recommandée.

ATTEINTES GÉNÉTIQUES

Les maladies génétiques sont encore plus rares. Elles font partie du diagnostic différentiel des atteintes chroniques mais, à l'exception de l'hémochromatose, ne sont qu'à rechercher en cas de bilan étiologique initial négatif.

Hémochromatose

L'hémochromatose est l'atteinte héréditaire la plus fréquente. Elle touche surtout les caucasiens de l'Europe du Nord où la prévalence de la mutation homozygote C282Y

est de 1/220-250 patients et la mutation hétérozygote de 1/10. La surcharge en fer peut toucher de nombreux organes (foie, pancréas, peau, articulations, cœur) avec des signes cliniques spécifiquement liés à l'atteinte de ceux-ci. Le diagnostic repose sur la saturation de la transferrine de plus de 45% avec une ferritine élevée suivie d'une analyse génétique. La présence d'une homozygotie C282Y confirme une hémochromatose HFE. Les hétérozygotes C282Y/H63D ont rarement une atteinte hépatique.

La maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une atteinte autosomique récessive rare qui atteint 1 sur 30 000 patients avec une perturbation des transaminases. Elle se manifeste à l'âge jeune (< 30 ans) et ce sont fréquemment des jeunes hommes avec une atteinte hépatique, neurologique et/ou psychiatrique. Un dosage de la céruloplasmine abaissé doit évoquer la maladie. La mise au point sera complétée par une cuprurie de 24 heures qui sera élevée et par un examen ophtalmique pour identifier un anneau de Kayser-Fleischer pathognomonique. Une analyse génétique peut être réalisée pour la mutation ATP7B mais il existe plus de 32 mutations différentes sans mutation prédominante.

La déficience en alpha1 anti-trypsin

La déficience en alpha1 anti-trypsin est une maladie génétique rare chez les adultes mais la cause génétique la plus fréquente de maladie hépatique chez les enfants. Le déficit en alpha-1-antitrypsine peut donner un

emphysème pulmonaire et une atteinte hépatique progressive. Un dosage de l'alpha-1-antitrypsine doit être réalisé. En cas d'un taux sanguin bas, une analyse génétique à la recherche de la mutation de PiZZ peut être réalisée.

MISE AU POINT

Lors d'une perturbation des transaminases, une bonne anamnèse est primordiale et doit contenir les antécédents personnels du patient, les antécédents familiaux, son traitement, ses suppléments alimentaires et sa consommation d'alcool ou autres toxiques. Un examen clinique rigoureux doit comprendre la taille du patient et son poids afin de calculer son BMI, son tour de taille

Atteinte aigue (Figure 1)

Lors d'une perturbation aigue des transaminases, nous recommandons un bilan de base comprenant l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc, IgM anti-HAV, IgM anti-HEV, et des sérologies IgM EBV/CMV/HSV/VZV/HIV. L'historique des voyages récents et une anamnèse médicamenteuse et toxique fouillée doit être conduite. Le taux sanguin de paracétamol doit être déterminé en cas de doute/suspicion. Une imagerie abdominale doit être réalisée afin de visualiser les axes vasculaires.

Pour la recherche des causes plus rares après un bilan initial négatif, il est judicieux d'adresser le patient en milieu spécialisé.

FIGURE 1. Démarche dans le cadre d'une perturbation aigue des transaminases

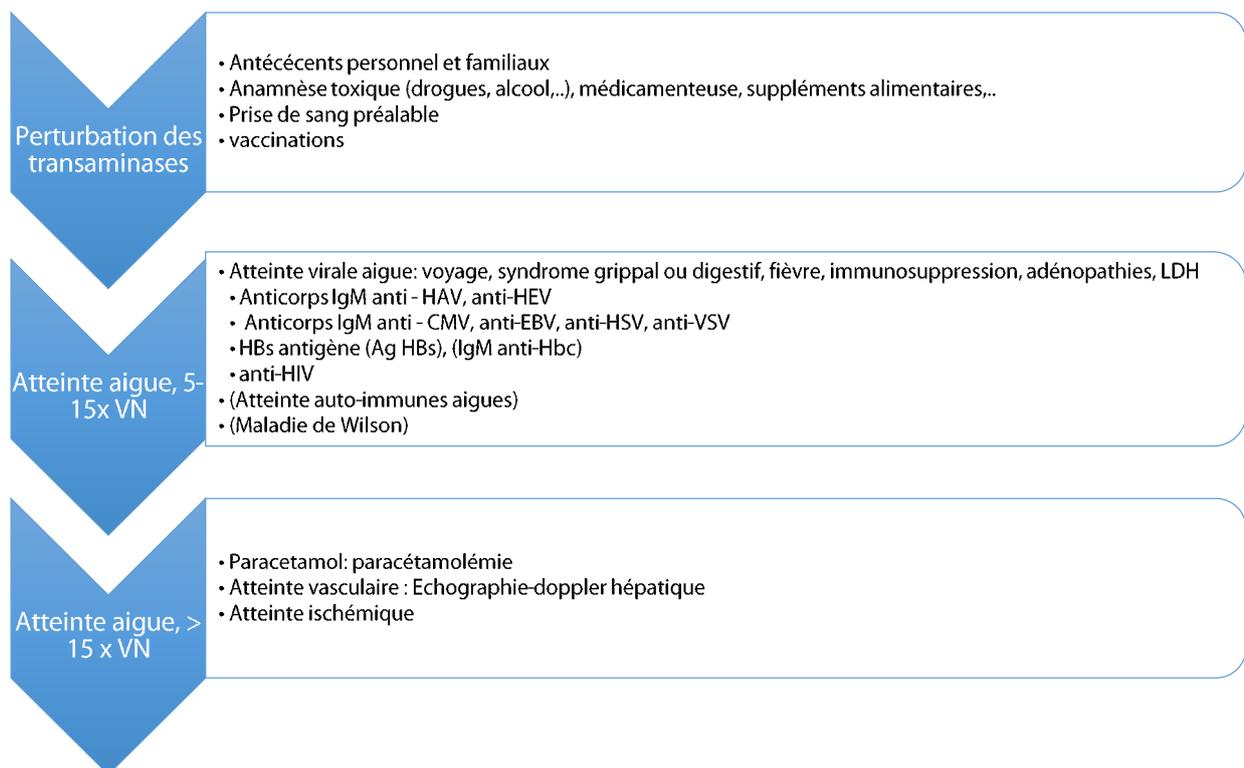
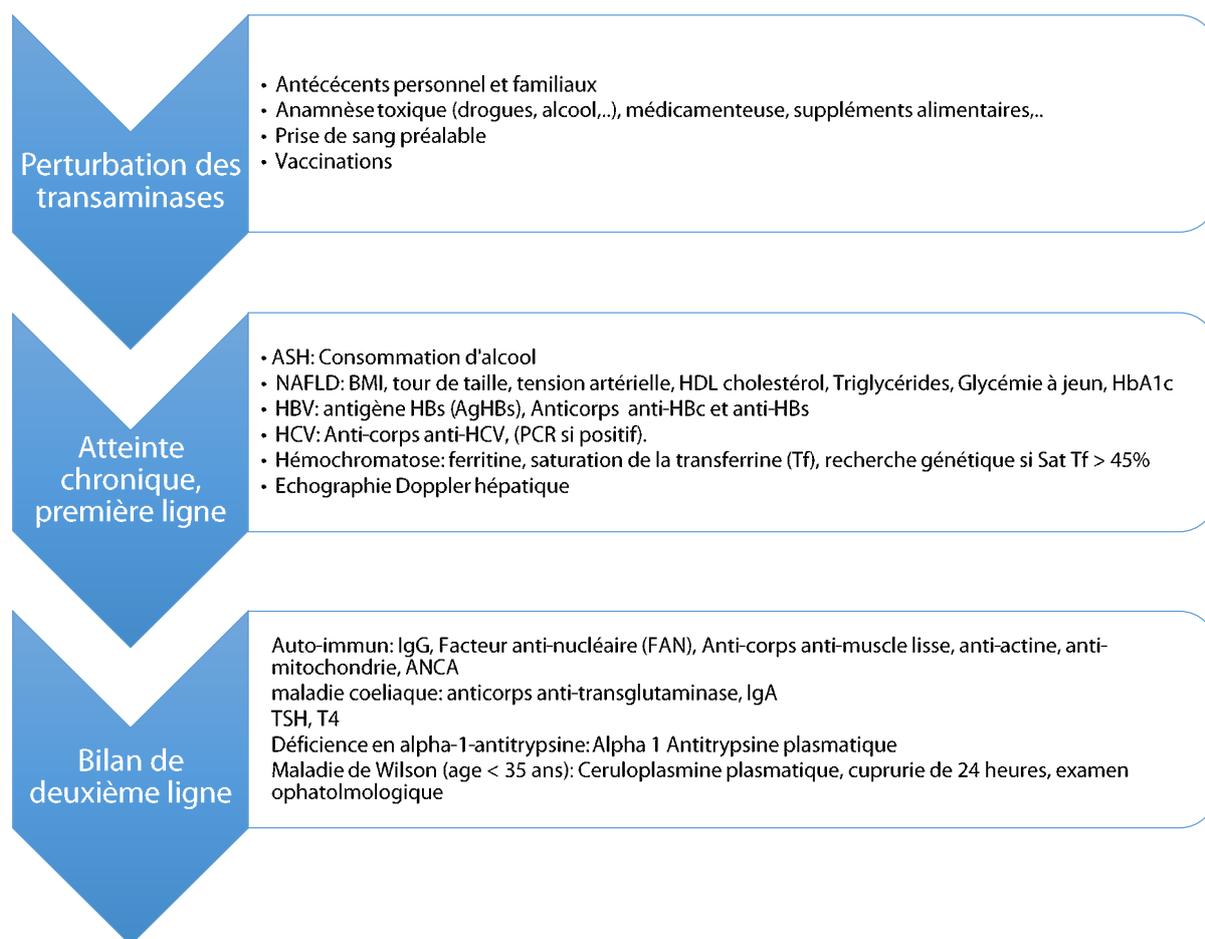


FIGURE 2. Démarche dans le cadre d'une perturbation chroniques des transaminases



Atteinte chronique (Figure 2)

En absence de biologies antérieures et avant de lancer tout un bilan biologique, nous conseillons de vérifier la prise de sang afin de confirmer la persistance de la perturbation des transaminases. Les analyses biologiques supplémentaires conseillées sont : un bilan lipidique, un bilan glucidique (HbA1c, glycémie à jeun), un dosage de la TSH, des sérologies virales (HBV, HCV), un bilan martial (saturation de la transferrine et ferritine), bilan auto-immun (IgG, FAN, anticorps anti-muscle lisse, anti-actine et anti-mitochondrie), une céruloplasmine (patient < 35ans) et un dosage de l'alpha-1-antitrypsine. Tout patient doit bénéficier d'une échographie-doppler hépatique. Pour évaluer le degré de fibrose hépatique, un fibroscan peut être réalisé.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

Les atteintes hépatiques aiguës sévères doivent être référées à un centre spécialisé afin de compléter le bilan étiologique, administrer un traitement (si disponible) et réaliser un monitoring rapproché de la fonction hépatique du patient. Notons que dans les atteintes hépatiques aiguës même non liées au paracétamol, la survie sans transplantation était meilleure dans le groupe ayant eu un

traitement par N-acétylcystéine (21).

Concernant les atteintes chroniques, les patients avec une maladie alcoolique du foie doivent viser une abstinence totale et les patients avec une maladie stéatosique non-alcoolique du foie une restriction calorique couplée à une activité physique régulière et une perte pondérale de plus de 7-10% du poids initial (12). Il est également conseillé d'arrêter tout complément alimentaire, phytothérapie etc. En cas de suspicion d'atteinte médicamenteuse, le traitement incriminé est à interrompre. Suite à ces mesures les transaminases peuvent être contrôlées afin d'objectiver l'efficacité de ces mesures et de renforcer un éventuel lien causal.

Tout patient avec une atteinte virale B ou C, une atteinte auto-immune, métabolique et génétique doit être référé afin de compléter le bilan et de discuter d'un traitement ciblé approprié.

CONCLUSION

Une perturbation des transaminases peut avoir de multiples étiologies et est associée à une augmentation de la mortalité liée au foie et la mortalité globale. Notons que des valeurs normales n'excluent pas une atteinte hépatique significative. Une bonne anamnèse, un bon

examen clinique et quelques examens complémentaires peuvent orienter vers le bon diagnostic et vers une prise en charge appropriée.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Précisez si la perturbation des transaminases est aiguë ou chronique.
2. Prenez le temps de réaliser une anamnèse poussée concernant les antécédents personnels et familiaux, les voyages, la prise de médicaments, de suppléments alimentaires ou de toxiques.
3. Dans les atteintes aiguës nous recommandons un bilan de base virologique comprenant le dosage de l'antigène HBs, les anticorps anti-HBc et les anticorps IgM anti-HAV, anti-HEV, anti-EBV/CMV/HSV/VZV/HIV.
4. Dans les atteintes chroniques, investiguez la consommation d'alcool, déterminez le IMC et réalisez en première intention les analyses biologiques : un bilan lipidique, un bilan glucidique (HbA1c, glycémie à jeun), des sérologies virales (HBV, HCV) et un bilan martial (saturation de la transferrine et ferritine).
5. Dans les atteintes chroniques, nous recommandons en deuxième intention un bilan auto-immun (IgG, FAN, anticorps anti-muscle lisse, anti-actine et anti-mitochondrie), un dosage de la céruloplasmine (patient < 35 ans) et un dosage de l'alpha-1-antitrypsine.
6. Tout patient doit bénéficier d'une échographie-doppler hépatique que l'atteinte hépatique soit aiguë afin d'exclure une atteinte vasculaire ou chronique afin d'établir la présence de stéatose ou des signes de cirrhose.
7. Les atteintes hépatiques aiguës sévères doivent être référées à un centre spécialisé.
8. Tout patient avec une infection virale B ou C, une atteinte auto-immune, métabolique ou génétique doit être référé afin de compléter le bilan et de discuter d'un traitement ciblé approprié.

RÉFÉRENCES

1. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the united states population. *Hepatology*. 2012 ; 55 :447-54
2. Lee TH, Kim WR, Benson JT *et al.* Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008 ; 47 :880-7.
3. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 18-35.
4. European association for the study of the liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 ; 66 : 1047–1081.
5. Enquête de santé 2013. Rapport 2 : Comportements de santé et style de vie. Résumé des principaux résultats D/2014/2505/72 – référence interne : PHS Report 2014-50.
6. Singal A K, Bataller R, Ahn J, *et al.* ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(2):175-194.
7. Giordano C, Rivas J, Zervos X. An update on treatment of drug-induced liver injury. *J Clin Translational Hepatol*. 2014; 2 : 74-79
8. Chalasani Kk Naga P, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. advance online publication, 17 June 2014
9. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, *et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterol*. 2008; 135:1924-1934.
10. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *NEngl J Med*. 2000; 342:1266-1271.
11. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol*. 2017; 9: 491-502.
12. EASL–EASD–EASO. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 vol. 64 j 1388–1402.
13. Harris E H. Elevated liver function tests in type 2 diabetes. *Clin diabetes*. 2005; 23: 115-119
14. Bayraktar M, Van Thiel DH. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *Hepatogastroenterol*. 1997 Nov-Dec; 44(18):1614-8.
15. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F, *et al.* Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835): 2477–2488
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology* 2018 ; 69(2): 461-511
17. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398.
18. WHO, Immunization Vaccines and Biologicals. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 vol. 63 j 971–1004.
20. Castillo NE, Vanga RR, *et al* Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(8):1216-22.
21. Lee WM, Hynan LS, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 ; 137 :856-864.

AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Hépatogastroentérologie, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. PETER STÄRKEL

Cliniques universitaires Saint Luc
Service d'Hépatogastroentérologies
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
peter.starkel@uclouvain.be
Fax : +32 2 7648927

Stratégie du médecin généraliste face au patient déprimé

Eric Constant

General practitioner's strategy for dealing with the depressed patient

The general practitioner is confronted daily with patients with depressive symptoms. The first step is to establish a correct differential diagnosis and a first-line treatment plan. Often, this first treatment will have to be reviewed, modified and complexified, in order to allow the patient to obtain a substantial symptomatic improvement and to arrive at symptomatic remission, which should be the goal of any management.

KEY WORDS

Unipolar depression, antidepressants, discontinuation syndrome, symptomatic remission

Le médecin généraliste est confronté tous les jours à des patients présentant des symptômes dépressifs. Il convient tout d'abord pour lui d'établir un diagnostic différentiel correct et d'établir un plan de traitement de première ligne. Souvent, ce premier traitement devra être revu, modifié, complexifié afin de permettre au patient d'obtenir une amélioration symptomatique substantielle et d'arriver à la rémission symptomatique, qui devrait constituer le but de toute prise en charge.

Que savons-nous à ce propos ?

Le traitement de la dépression unipolaire implique non seulement la mise en place d'un traitement antidépresseur mais également sa révision, modification et adaptation.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous apporte une révision du diagnostic différentiel de la dépression unipolaire et de la stratégie du traitement de première ligne à adopter.

INTRODUCTION

Le médecin généraliste est actuellement en première ligne, non seulement pour le dépistage d'un état dépressif, mais également pour la mise en place d'un traitement antidépresseur. Cependant, quand on sait qu'environ seulement 1/3 des patients vont répondre au premier traitement antidépresseur instauré, il convient de connaître les stratégies existantes pour sortir le patient de cet état de résistance. Convient-il d'augmenter la dose du traitement antidépresseur instauré ? De changer de classe d'antidépresseur ? De garder le premier antidépresseur instauré et d'en ajouter un autre ? Ou d'ajouter un autre psychotrope à l'antidépresseur ? Si oui, lequel ? Quid de l'importance de la psychothérapie dans ce cas ? Autant de questions auxquelles le médecin généraliste est confronté quotidiennement. Il ne peut plus se contenter de seulement instaurer un traitement antidépresseur. Il doit également, dans son rôle de première ligne, pouvoir complexifier le traitement instauré pour donner une chance au patient d'atteindre la rémission.

ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC D'ÉTAT DÉPRESSEUR MAJEUR

Tous les symptômes de la dépression n'ont pas la même importance au niveau diagnostic. Les deux symptômes, dits cardinaux, de la dépression majeure, sont l'humeur dépressive (vécu de tristesse) et l'anhédonie (manque de plaisir dans les activités que l'on aime faire habituellement). Autrement dit, il n'y a pas d'état dépressif majeur sans qu'au moins un de ces deux symptômes cardinaux ne soit présent. Le DSM 5 (1), livre diagnostique des maladies

mentales, nous dit qu'il faut qu'il y ait :

A. Au moins cinq symptômes présents, pendant une durée d'au moins 2 semaines parmi les suivants :

- humeur dépressive quasiment toute la journée, presque tous les jours ;
- anhédonie, diminution marquée de l'intérêt ou de plaisir pour quasi toutes les activités, presque tous les jours ;
- perte ou gain de poids ou augmentation ou diminution de l'appétit presque tous les jours ;
- insomnie ou hypersomnie ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- fatigue ou perte d'énergie ;
- sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive ;
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision ;
- pensées de morts récurrentes.

B. Altération du fonctionnement social ou professionnel

C. Le tableau n'est pas imputable à une substance ou autre affection médicale (comme l'hypothyroïdie) ou psychiatrique (comme la schizophrénie ou le trouble schizo-affectif)

On le voit, deux patients qui sont déprimés peuvent être très différents l'un de l'autre : l'un peut être ralenti, manquer d'énergie, être hypersomniaque et manger plus que d'habitude, alors que l'autre peut être agité, insomniaque, et perdre du poids ! Bref, des poires et des pommes dans le sac...

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Un diagnostic différentiel devra se faire au niveau somatique et psychiatrique.

Au niveau somatique (2), il convient d'exclure :

- **l'hypothyroïdie**. Etant donné que le turnover de la sérotonine est abaissé en cas d'hypothyroïdie, toute tentative de soigner la dépression avec un antidépresseur sera vaine tant que l'état hypothyroïdien ne sera pas corrigé !
- **des médicaments** : bêta-bloquants, corticoïdes, la méfloquine ;
- **des toxiques** : surconsommation d'alcool, cannabis, sevrage aux amphétamines ;
- **des tableaux neurologiques** comme un début de maladie de Parkinson ou un début de démence (surtout si le patient n'avait aucun antécédent dépressif jusqu'alors, et qu'il commence à déprimer après la cinquantaine, soixantaine).

Au niveau psychiatrique, il convient d'exclure :

- **un trouble de l'adaptation** avec une humeur dépressive. Il s'agit d'un tableau de symptômes émotionnels et comportementaux en réponse

à un ou plusieurs facteurs de stress, identifiable dans les trois mois suivant l'exposition aux facteurs de stress mais qui disparaît dans les six mois après la disparition des facteurs de stress. De plus, l'état clinique du patient, s'il comporte une humeur dépressive réactionnelle, n'est pas aussi complet que celui décrit ci-dessus pour l'état dépressif majeur ;

- **un état dépressif dans le cadre d'une maladie schizophrénique** ;

- **un état dépressif dans un contexte de dépression saisonnière** : associant généralement une hyperphagie avec hypersomnie plus souvent qu'une insomnie et perte d'appétit. La luminothérapie peut être très utile dans ce cas, outre les antidépresseurs ;

- **un état dépressif dans le cadre d'une maladie bipolaire**. Plusieurs éléments anamnestiques peuvent nous orienter vers une dépression bipolaire (3) : une hyperphagie associée à une hyperphagie, un ralentissement psychomoteur très important, un début précoce de la première dépression (< 25 ans), de multiples épisodes de dépression (>5), une histoire familiale de trouble bipolaire, une instabilité de l'humeur ou la survenue d'épisodes maniaques ou hypomanes, la résistance au traitement antidépresseur, une perte d'efficacité du traitement antidépresseur, un virage hypomane ou maniaque sous antidépresseur, des antécédents de dépression du post partum ;

- **un état de burn-out** (4). Il s'agit, cette fois, d'un syndrome d'épuisement professionnel caractérisé par un ensemble de symptômes et de modifications du comportement en milieu professionnel, consécutif à l'exposition à un stress permanent et prolongé. Cet état comprend des symptômes intellectuels (démotivation, diminution de productivité), émotionnels (sentiments d'impuissance, d'angoisses, irascibilité) et physiques (fatigue intense, affaiblissement, mal de tête, trouble digestif, ulcère, perte d'appétit, diminution de libido, sommeil perturbé). Le tableau 1 reprend les éléments principaux permettant de distinguer les deux états de dépression et de burn-out. En particulier, l'anhédonie n'est pas un symptôme cardinal, du moins au départ dans le burn-out. Mais le burn-out peut évoluer, à la longue, vers un état dépressif caractérisé avec anhédonie. Le traitement du burn-out implique surtout une mise à l'abri avec incapacité de travail prolongée (4 mois ?), une approche psychothérapeutique (relaxation, coaching, changement de style de vie, ...) et parfois la prescription de psychotropes (pour traiter les troubles du sommeil, l'anxiété, voire une évolution vers une dépression).

TABLEAU 1. Différences entre burn out et dépression

DÉPRESSION	BURN-OUT
Trouble de l'humeur caractérisé, selon le DSM	Pas de reconnaissance en tant que maladie ou trouble dans le DSM
Symptôme cardinal : Tristesse et anhédonie	Symptôme cardinal : fatigue
Perte du goût pour les choses de la vie habituellement appréciées	Conservation du goût pour les choses de la vie habituellement appréciées
Etendu à tous les aspects de la vie	Lié principalement au travail
Faible estime de soi, défaitisme	Battant, investissant énormément son travail
Antécédents de dépression peuvent faciliter le burn-out	Burn-out peut s'aggraver en dépression

INTENSITÉ DE LA DÉPRESSION

Une fois le diagnostic de dépression établi, il convient de déterminer l'intensité de l'état dépressif car cela aura une implication au niveau du traitement à administrer.

L'intensité de la dépression sera fonction de la sévérité de chaque symptôme et de l'impact fonctionnel de la dépression sur la vie du patient.

Ainsi, elle sera :

- **légère** : intensité légère des symptômes et peu d'impact fonctionnel sur le travail et les loisirs ;
- **moyenne à sévère** : intensité importante et beaucoup d'impact fonctionnel.

En médecine générale, une échelle d'auto-passation (échelle de dépression de Beck BDI II) (5) ne prendra que quelques minutes au patient en salle d'attente et pourra renseigner le clinicien sur l'intensité de l'état dépressif et surtout, en cours de traitement, sur l'évolution des symptômes. Par exemple, le patient sera moins anxieux et dormira mieux, mais n'aura toujours envie de rien et sera toujours aussi triste...

Il convient également d'évaluer le **risque suicidaire** de l'état dépressif ; ce qui nous renseigne également sur l'intensité de l'état dépressif (6). Il convient de distinguer l'idéation suicidaire passive (ex : il serait mieux si j'étais mort) de l'idéation suicidaire active (ex : un plan suicidaire à préciser). Il convient de rappeler qu'aborder la thématique suicidaire avec le patient n'induit pas d'idées suicidaires. Les facteurs de risque de suicide conventionnels sont :

- les **antécédents personnels** de tentative de suicide (ne jamais les banaliser !)
- les **antécédents familiaux** de suicide ;
- **l'âge** (les hommes plus âgés sont davantage à risque que les femmes âgées) ;
- les **patients isolés** ;
- les **patients agités et anxieux** sont plus à risque que ceux qui sont ralentis au niveau psychomoteur ;
- **mise en ordre des affaires**,

MISE EN ROUTE D'UN PLAN DE TRAITEMENT

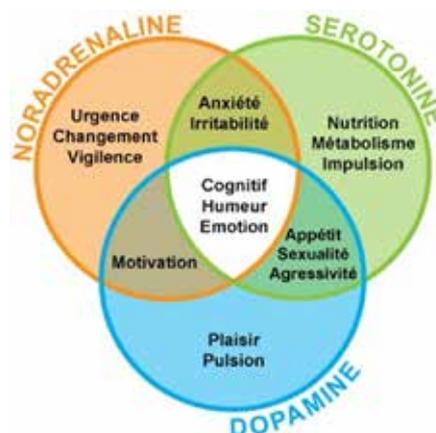
En cas de **dépression légère**, la psychothérapie de

première ligne est aussi efficace que la médication antidépressive (7). En cas de **dysthymie** toutefois (anciennement appelée psychasthénie, une dépression légère qui dure plus de 2 ans), les antidépresseurs sont indiqués (8).

En cas de **dépression modérée à sévère**, le traitement combiné antidépresseur + psychothérapie est toujours plus efficace que soit l'antidépresseur, soit la psychothérapie. Au plus une dépression est sévère, au plus la place de l'antidépresseur est indiquée.

Si le médecin généraliste opte pour un antidépresseur, quelle classe choisir ? En général, le socle du traitement antidépresseur vise la sérotonine, puis la noradrénaline et enfin la dopamine (Figure 1). Il n'est par conséquent pas étonnant que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) soient les plus prescrits en première ligne. Il s'agit certainement du meilleur rapport efficacité et tolérance. Ne pas oublier que la sérotonine est également présente dans les plaquettes sanguines. Par conséquent, en cas d'antécédents d'hémorragie digestive ou prise d'anti-agrégants, il convient de prescrire concomitamment du pantoprazole par exemple. Les antidépresseurs tricycliques, bien que très efficaces, ne sont plus prescrits en première ligne étant donné leurs nombreux effets secondaires (contre-indication en cas de maladie cardiaque, en cas de risque suicidaire élevé, de prostatisme ou d'hypotension).

FIGURE 1. Implications de la sérotonine, noradrénaline et dopamine au niveau symptomatique



La sérotonine est impliquée dans la régulation de l'humeur, l'appétit, l'anxiété, le sommeil, la régulation de la température mais aussi les effets secondaires comme les nausées, la fonction plaquettaire et fonction sexuelle. **La noradrénaline** est davantage impliquée dans l'attention, l'anxiété, l'humeur mais aussi l'éveil et l'énergie. Enfin, **la dopamine** apporte une touche au niveau de la motivation, du plaisir de la récompense et du fonctionnement moteur.

Quels sont les premiers symptômes à s'améliorer lorsqu'on instaure un traitement antidépresseur ? Classiquement, dans les deux premières semaines, une amélioration sera possible au niveau de l'anxiété et du sommeil alors que la tristesse et l'anhédonie persistent. Il faudra attendre environ 4 semaines pour obtenir une amélioration au niveau de la tristesse et de l'anhédonie et 6 semaines ou plus pour que la cognition (attention, concentration, mémoire) s'améliore. Cette cinétique d'amélioration symptomatique importe cliniquement. Ainsi, nous pouvons aisément comprendre qu'un patient très déprimé avec des idéations suicidaires actives sera particulièrement à risque de passage à l'acte dans les 2 à 3 premières semaines de traitement (particulièrement si une benzodiazépine lui est prescrite pour son anxiété) car il sera moins anxieux et tout aussi déprimé et suicidaire. Le passage à l'acte suicidaire sera donc plus aisé !

PRINCIPAUX ANTIDÉPRESSEURS PRESCRITS, CARACTÉRISTIQUES ET EFFETS SECONDAIRES

Les principaux effets secondaires durant la première et éventuellement seconde semaine, sont des effets secondaires digestifs (principalement les nausées). De la constipation ou diarrhée peut survenir. Une sudation excessive est également de mise. La dysfonction sexuelle est de règle dès qu'on augmente les taux sériques de sérotonine. En phase dépressive aiguë, cela n'est pas trop problématique car le patient ne pense pas à sa libido et fonction sexuelle, par contre en traitement de maintenance après rémission symptomatique, cela peut devenir problématique et faire l'objet d'une discussion avec le patient sur les alternatives au traitement (cf. caractéristiques des antidépresseurs à cet égard). Une hyponatrémie peut survenir dans 8% des cas sous ISRS ou venlafaxine (inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline IRSN). Il peut être utile de faire une prise de sang un mois après l'instauration de l'antidépresseur pour la détecter. Elle est réversible à l'arrêt de l'antidépresseur. Parfois, la réinstauration de l'antidépresseur plus graduellement au niveau des posologies est une solution pour l'éviter.

Les tricycliques montrent l'atteinte cognitive la plus importante ainsi que des anomalies de conduction cardiaque. La nortriptyline est la moins anticholinergique des tricycliques.

Avec le citalopram (> 20 mg) ou l'escitalopram (> 10 mg) chez le sénior, une prolongation de l'espace QT a été observée. Il convient d'être particulièrement prudent à cet égard si d'autres médicaments augmentant l'espace QT sont prescrits au patient. Un suivi à l'électrocardiogramme peut s'avérer utile.

ISRS

- **Fluoxétine** : a une longue demi-vie (norfluoxétine : 9 jours) et beaucoup d'interactions médicamenteuses (inhibiteur du cytochrome 2D6 : impliqué dans la métabolisation de 25% des médicaments !). Il est le plus activateur des ISRS ;

- **Paroxétine** : beaucoup d'effets secondaires (bouche sèche, constipation, prise de poids) ainsi qu'une très courte demi-vie et donc à l'origine d'un syndrome de discontinuation. Il a beaucoup d'interactions médicamenteuses (inhibiteur 2D6 encore plus puissant que la fluoxétine) ;

- **Sertraline** : activateur (un léger agoniste dopaminergique) et peu d'inhibition 2D6. Son absorption maximale demande un estomac rempli ;

- **Citalopram** : un peu sédatif et peu d'interactions médicamenteuses. Risque de prolongation de l'espace QT à plus forte posologie ;

- **Escitalopram** : peu d'interaction médicamenteuses et profil neutre (ni sédation, ni activation) ;

- **Fluvoxamine** : très courte demi-vie et donc présentant un syndrome de discontinuation, inhibiteur puissant du cytochrome 1A2 et 2C19.

IRSN

- **Venlafaxine** : - il est sérotoninergique jusqu'à 112.5 mg et noradrénergique à partir de 150 mg. Il est activateur (> 150 mg). Vaste possibilités de dosages (75 mg à 375 mg) ;

- **Duloxétine** : déjà sérotoninergique et noradrénergique à la dose de 60 mg, intérêt dans la douleur, produit activateur.

AUTRES

- **Mirtazapine** : sédatif bien que noradrénergique. Il stimule l'appétit et possède des propriétés anticholinergiques (prise de poids, rétention urinaire, bouche sèche). Il est plus sédatif à faible dose (15 mg) et plus activateur à plus forte dose (30 ou 45 mg) ;

- **Combinaison Venlafaxine à forte dose + Mirtazapine** : combinaison très efficace (notamment dans les dépressions sévères) – un véritable rocket fuel !!

- **Bupropion** : actif sur les voies dopaminergiques et noradrénergiques. Pas de prise de poids et peu d'effets sexuels d'où son intérêt. Contre-indication : épilepsie car activateur. Peut causer

- anxiété, agitation et insomnie à forte dose ;
- **Tricycliques** : nortriptyline a le moins d'effets secondaires anticholinergiques et est stimulant. L'amitriptyline est sédatrice avec des effets anticholinergiques.

STRATÉGIE EN CAS DE NON RÉPONSE AU TRAITEMENT INSTAURÉ

Il convient de faire le point sur le traitement après environ **4 semaines** de traitement (9).

- **si réponse au traitement légère** : continuer le traitement antidépresseur pendant 2 à 4 semaines avant la nouvelle évaluation du traitement ;
- **si aucune réponse** : envisager un traitement « next-step ».

Vérifier alors si la **dose** prescrite est adéquate et si la **compliance est bonne**.

En cas de doute, revoir le **diagnostic** : possibilité d'autres affections médicales ou psychiatriques associées à traiter ? Lesquelles ? Y a-t'il un **trouble de personnalité associé compliquant la donne** ? Considérer les **facteurs sociaux** à la base de la dépression, aider le patient à trouver des solutions...

On refait ensuite le point après **6 à 8 semaines** de traitement :

- **si réponse modérée à importante** : continuer le même traitement
- **si réponse minime** : envisager un traitement « next-step »

QU'EST-CE QUE LE TRAITEMENT « NEXT-STEP » ?

A. Augmenter la dose de l'antidépresseur : si la réponse au traitement antidépresseur est au moins partielle et si les effets secondaires sont modestes. Encore faut-il que l'antidépresseur ait un effet dose-réponse démontré. C'est le cas pour la venlafaxine, escitalopram, les tricycliques et éventuellement la sertraline. Mais pas par exemple pour la paroxétine ou fluvoxamine... ;

B. Switch vers autre antidépresseur : si pas de réponse partielle et si les effets secondaires sont déjà importants. Le switch peut se faire en intra-classe (ex : un ISRS vers un autre ISRS) ou inter-classe (ex : d'un ISRS vers un IRSN) ; ce qui est le plus fréquent.

C. Polythérapie antidépressive : si au moins une réponse partielle à l'antidépresseur est présente et en cas de bonne tolérance ; ou si un switch vers autre antidépresseur a déjà été essayée et n'a pas été un succès. Associer deux antidépresseurs permet de cibler des symptômes résiduels. Il convient dès lors de se rappeler l'implication des divers neurotransmetteurs au niveau symptomatique :

- humeur dépressive : diminution de sérotonine et noradrénaline ;
- anhédonie : diminution de dopamine ;

- modification du poids : implication de la sérotonine ;
- insomnie (diminution de sérotonine) ou hypersomnie (diminution de dopamine) ;
- agitation (diminution de sérotonine) ou retard psychomoteur (diminution de dopamine) ;
- fatigue et baisse d'énergie (diminution de dopamine) ;
- honte et culpabilité (diminution de sérotonine) ;
- baisse de concentration et indécision (diminution de noradrénaline et dopamine) ;
- pensées suicidaires (diminution de sérotonine et noradrénaline).

Ainsi, en cas d'amélioration de l'anxiété, du sommeil et de l'humeur sous ISRS mais persistance d'une anhédonie relativement importante, il peut être utile et indiqué d'ajouter du bupropion au ISRS.

D. Polythérapie associant l'antidépresseur à un antipsychotique atypique (olanzapine, quétiapine, rispéridone, aripiprazole). Attention toutefois : la dose d'un antipsychotique atypique comme traitement adjuvant dans la dépression résistante ne se donne pas à la même dose que dans la schizophrénie ou la manie... On utilise ici de faibles doses.

Exemples de posologie :

- quétiapine XR : 100 à 300 mg/jour : le seul à avoir l'indication en Belgique dans les dépressions unipolaires résistantes
- rispéridone : 1 à 2 mg/jour
- olanzapine : 2.5 à 5 mg/jour
- aripiprazole : 2.5 à 5 mg/jour

E. Le psychiatre a encore dans sa boîte à outils **d'autres combinaisons possibles** : associer l'antidépresseur à la lamotrigine, modafinil, les psychostimulants (ex : rilatine), le lithium, les hormones thyroïdiennes, ...

NE PAS OUBLIER LA PSYCHOTHERAPIE !!

DURÉE DE TRAITEMENT

En cas de **premier épisode dépressif**, le traitement antidépresseur durera au moins six mois après la rémission symptomatique. Si le patient met deux mois pour arriver à la rémission symptomatique, la durée du traitement sera donc d'au moins 8 mois.

En cas de **second épisode dépressif**, la durée du traitement sera d'environ deux ans.

En cas de **trois épisodes dépressifs ou davantage**, la durée du traitement sera plus longue encore.

Idéalement, la **posologie** du traitement de maintenance sera celle du traitement en phase aiguë de dépression. Il conviendra toutefois d'éventuellement ajuster le traitement du patient en cas d'effets secondaires (ex : réduction de la posologie de venlafaxine de 225 mg à 150 mg par

exemple en cas de sudation excessive).

Il est capital de **complexifier le traitement antidépresseur** si nécessaire pour viser la rémission symptomatique car une amélioration symptomatique sans atteindre la rémission est source de rechutes (même épisode dépressif) et récurrences (nouveaux épisodes dépressifs dans le futur).

Dans le cas de **dépansions sévères avec des caractéristiques mélancoliques** (désespoir intense, délire de culpabilité, autodépréciation importante, fort ralentissement général), il convient de toujours associer un antipsychotique au traitement antidépresseur. On ne traite pas une dépression mélancolique en monothérapie antidépressive !

LE SYNDROME DE DISCONTINUATION

Les patients et praticiens confondent souvent la dépendance pharmacologique avec le syndrome de discontinuation. Il y a une **dépendance aux benzodiazépines** (tolérance: nécessité d'augmenter les doses pour garder la même efficacité et effet rebond d'anxiété à l'arrêt de la benzodiazépine) et un **syndrome de discontinuation aux antidépresseurs** (9).

Le syndrome de discontinuation comprend des symptômes de sevrage débutant dans les 3 jours après l'arrêt du traitement antidépresseur et d'une durée moyenne de 1 à 2 semaines.

Il est possible avec tout antidépresseur, quelle que soit sa classe (ISRS, IRSN, tricycliques,...) mais il dépend de la demi-vie de l'antidépresseur. Seuls, les antidépresseurs à demi-vie courte (ex : paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine) vont donner un syndrome de discontinuation. La fluoxétine, par contre, à longue demi-vie ne donnera jamais de syndrome de discontinuation !

Le tableau 2 en reprend les principaux symptômes (en anglais) grâce au moyen mnémotechnique anglais FINISH.

TABLEAU 2. Symptômes du syndrome de discontinuation aux antidépresseurs

Symptoms	
F	Flu-like symptoms : fatigue, lethargy, general malaise, muscle aches/headaches, diarrhea
I	Insomnia
N	Nausea
I	Imbalance : gait instability, dizziness, vertigo
S	Sensory disturbances : paresthesia, electric shock sensations, visual disturbance
H	Hyperarousal : anxiety, agitation

Sa physiopathologie s'explique par une déficience temporaire de sérotonine dans la fente synaptique lorsque l'antidépresseur est arrêté. Le transporteur se met à recapter directement la sérotonine au niveau présynaptique alors que le récepteur post-synaptique devra réaugmenter son affinité pour la sérotonine et cela lui prend une à deux semaines...

Les patients confondent souvent cet état avec une rechute dépressive. Il y a des symptômes en commun avec une rechute/récidive dépressive : une dysphorie, changement de l'appétit, insomnie, problèmes cognitifs, fatigue. Par contre, certains symptômes sont spécifiques du syndrome de discontinuation : vertiges, sensation de choc électrique, nausées, lancements dans la tête. Dans la rechute dépressive, les symptômes réapparaissent plus graduellement et après un plus long terme après l'arrêt de l'antidépresseur que dans le syndrome de discontinuation.

Que faire Docteur ? Tout d'abord la prévention ! Il convient de diminuer progressivement l'antidépresseur sur 6 à 8 semaines et non sur une ou deux semaines s'il a une courte demi-vie ! Ce timing sera plus court si dose faible et plus long si arrêt d'un traitement de maintenance. Si toutefois les symptômes de discontinuation apparaissent :

- rassurer le patient : c'est réversible, ce n'est pas grave, cela va disparaître dans les 2 semaines
- si les symptômes sont modérés à sévères : réinstaurer la posologie initiale et diminution plus graduelle.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

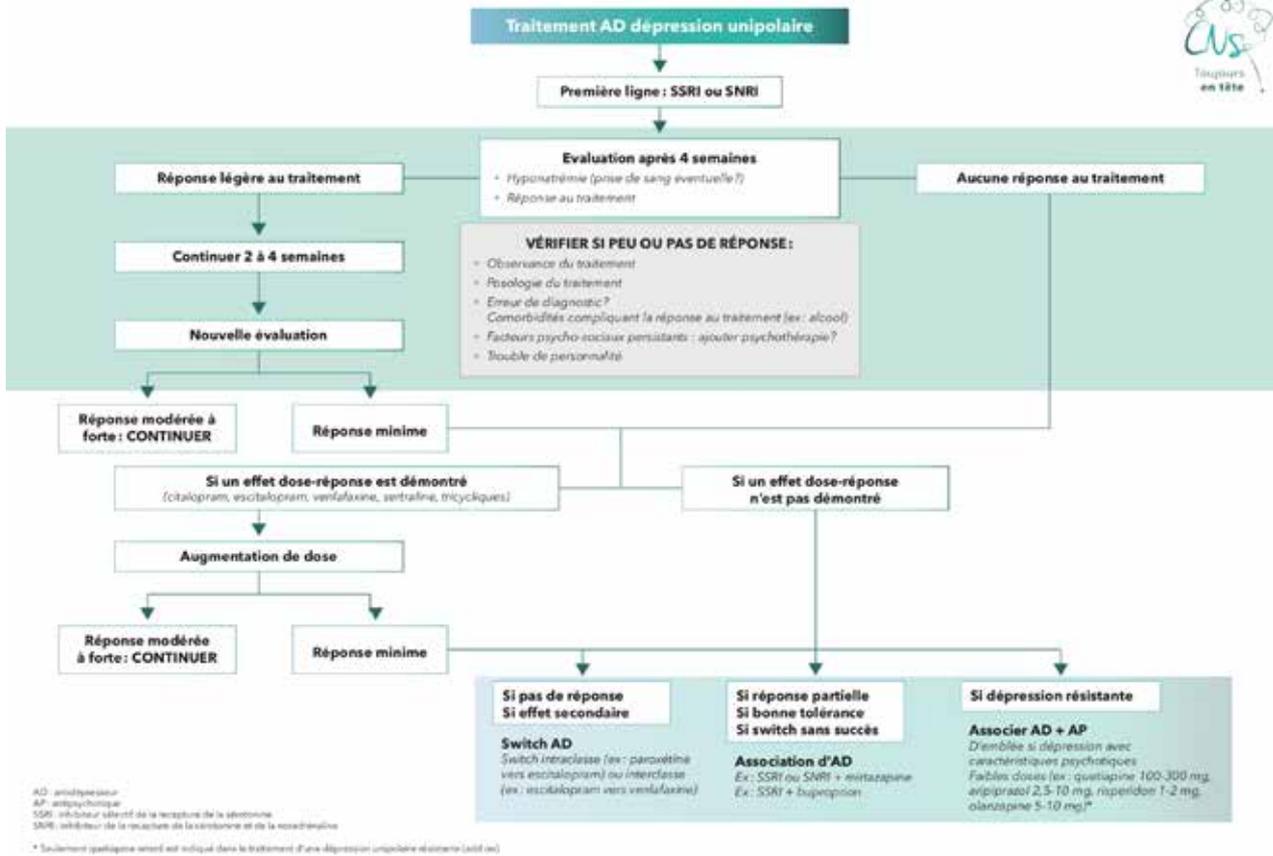
Quand référer le patient vers le psychiatre ?

- En cas de risque significatif de suicide
- En cas de dépression en présence de symptômes psychotiques
- En cas d'histoire familiale et suspicion de trouble bipolaire
- En cas de réponse insuffisante ou absence de réponse au traitement antidépresseur
- En cas d'incertitude concernant la meilleure option thérapeutique : switch, augmentation de dose, polypharmacologie ?

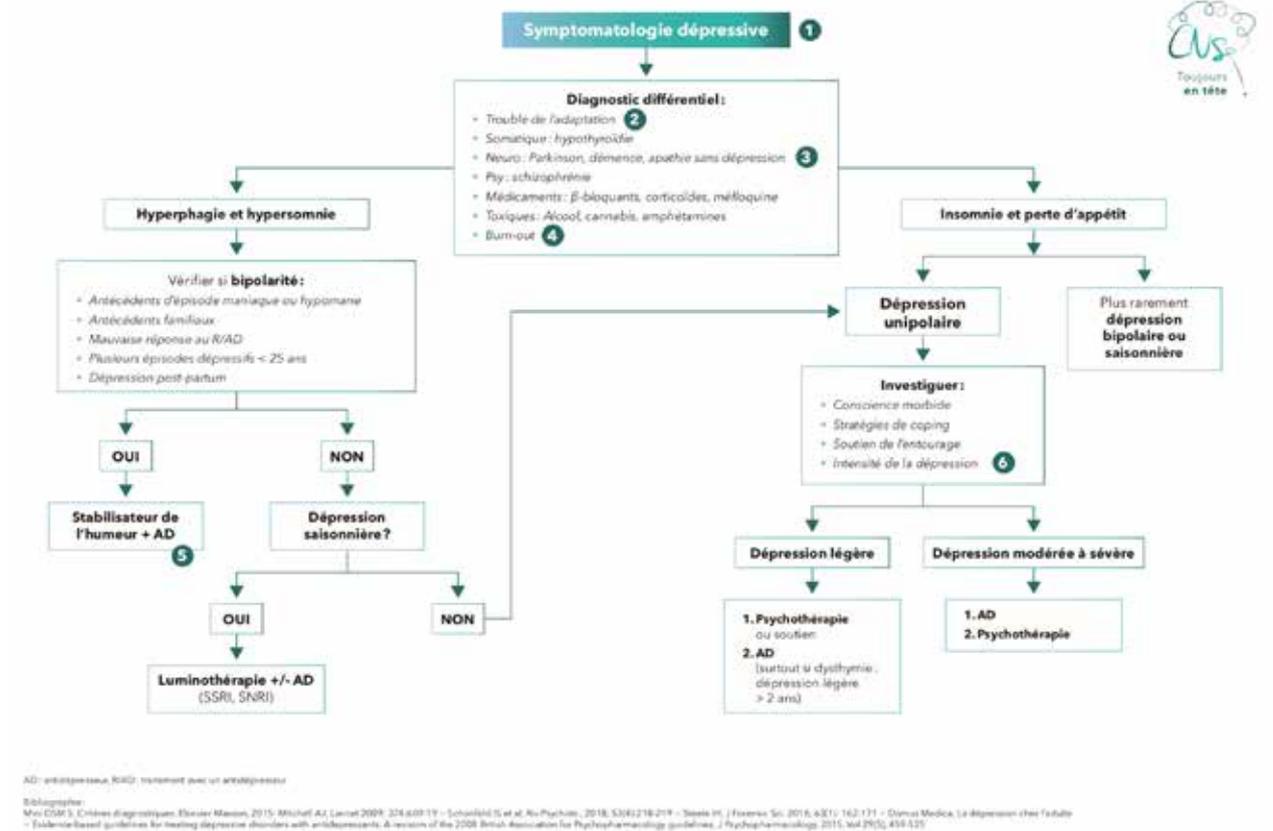
CONCLUSION

Le traitement de la dépression unipolaire reste un challenge pour le médecin généraliste qui y est tous les jours confronté. Si la mise en place d'un traitement antidépresseur est assez aisée, la révision du traitement et son adaptation nécessite du doigté et une connaissance de la psychopharmacologie suffisante. Il convient d'être ambitieux dans le résultat à viser afin de réserver le meilleur avenir thymique à nos patients.

Organigramme du traitement de la dépression unipolaire (E. Constant)



Organigramme du diagnostic différentiel de la dépression (E. Constant)



RÉFÉRENCES

1. Mini DMS 5, critères diagnostiques, Elsevier Masson, 2015.
2. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 374(9690):609-19.
3. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008; 10(1 Pt 2): 144-52.
4. Schonfeld IS, Bianchi R, Palazzi S. What is the difference between depression and burnout? An ongoing debate. *Rivista di Psichiatria*. 2018; 53(4): 218-219.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr*. 1961; 4: 561-571.
6. Steele IH, Thower N, Norolan P, Saleh FM. Understanding suicide across the lifespan: a United States perspective of suicide risk factors, assessment and management. *J Forensic Sci*. 2018; 63(1):162-171.
7. Declercq T. Recommandation de bonne pratique. La dépression chez l'adulte. Service public fédéral. Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et environnement.
8. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(4):509-14.
9. Cleare A, *et al*. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(5): 459-525.
10. Nielsen M, Hansen EH, Gotzsche P. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012; 107(5):900-8.

CORRESPONDANCE

Pr. ERIC CONSTANT

Clinique Notre-Dame des Anges

B-4000 Liège

Professeur invité, Université catholique de Louvain



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.
Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

ALUMNI NIGHT

11.10.2019
AULA MAGNA

Promos

85 → 94

ALUMNI NIGHT

VEN 11 OCTOBRE 2019 - 18H30
AULA MAGNA, LOUVAIN-LA-NEUVE
WWW.UCLOUVAIN.BE/ALUMNINIGHT2019

UNE SOIRÉE-SPECTACLE RÉSERVÉE
AUX DIPLÔMÉ·E·S DE L'UCL
(PROMOTIONS ENTRE 1985 ET 1994)
POUR REVIVRE CES ANNÉES-LÀ !

 **UCLouvain**
ALUMNI



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg

Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40

www.cremerconsulting.com

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

Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain



Interview
Franz Philippart

Histoire de la médecine
Alexis Carrel

Fake news
Le vaccin antirougeoleux au centre de la tourmente

Art et médecine
La Joconde de Leonard de Vinci



SOMMAIRE

EDITORIAL

Science médicale et dérives idéologiques :
les leçons de l'histoire

Yves Pirson 402

INTERVIEW

Franz Philippart, l'histoire de la médecine, une passion

Maurice Einhorn 404

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Alexis Carrel une étoile aux talents multiples, nobélisée,
une fin en trou noir éthique

Jean-Claude Debongnie 407

FAKE NEWS

Le vaccin antirougeoleux au centre de la tourmente

Maurice Einhorn 409

ART ET MÉDECINE

La Joconde de Léonard de Vinci

Chantal Daumerie 410

EDITORIAL

Science médicale et dérives idéologiques : les leçons de l'histoire

Les médecins de ma génération ont eu la chance d'être témoins et acteurs d'un demi-siècle de progrès extraordinaires de la science médicale, s'accompagnant d'un allongement significatif de l'espérance de vie en bonne santé. Ces progrès ne nous font toutefois pas oublier qu'un bon médecin doit aussi être un médecin bon, à l'écoute et empathique. Il y a entre les deux, entre la « médecine basée sur les preuves » et le colloque singulier, une heureuse tension qui est au cœur du bien-nommé « art de guérir ». Ce délicat équilibre n'est pas à l'abri de dérives. Parfois dans le sens d'une régression lorsque, par exemple, une nouvelle croyance remet en doute une avancée de la science médicale. Parfois dans le sens d'une transgression lorsque, par exemple, une nouvelle technique médicale va à l'encontre de l'éthique. « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » disait déjà Rabelais.

Ces thématiques sont abordées par les différents contributeurs de ce riche numéro de l'Ama Contacts, qui fait la part belle à l'histoire de la médecine.

A travers les figures emblématiques de Claude Galien - dont le parcours est résumé dans le grand entretien que Franz Philippart a accordé à Maurice Einhorn- et d'Alexis Carrel - dont la carrière est scrutée par Jean-Claude Debongnie-, c'est la naissance et l'essor de la science médicale qui nous sont contés. **Claude Galien** (130-200) peut être considéré comme le fondateur de la physiologie expérimentale ainsi que le père de la pharmacologie. Pas étonnant que les illustres Prix de Pharmacologie décernés de nos jours

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION

Martin Buyschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne et Yves Pirson

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

portent son nom. Avec l'invention de l'anastomose vasculaire, **Alexis Carrell** (1875-1944) est, quant à lui, un des pionniers de la transplantation d'organe. Ses nombreuses autres contributions aux progrès de la médecine sont passées en revue par J-Cl. Debongnie.

Un des plus beaux fleurons de la science médicale est sans conteste l'éradication d'un certain nombre de maladies infectieuses grâce à la vaccination. Lorsque la maladie est très contagieuse, comme la rougeole, l'éradication n'est possible que si la couverture vaccinale est de 95%. Ce qui fut le cas dans nos pays dès l'an 2000. Puis vint le **mouvement anti-vax**, aujourd'hui propagé par les réseaux sociaux et leurs fake news... Le résultat en est alarmant : avec la chute du taux de couverture vaccinale, le nombre de cas de rougeole en Europe a été multiplié par 15 entre 2016 et 2018, les individus les plus exposés aux complications sévères étant les patients sous immunosuppresseurs qui pouvaient compter jusqu'ici sur l'immunisation solidaire du reste de la population (1). Maurice Einhorn analyse dans son billet les raisons de l'incroyable succès de cette idéologie de régression.

Une des révolutions médicales en cours est le décodage et plus récemment la maîtrise de la génétique. Mais les avancées du génie génétique et le développement des techniques de procréation ouvrent aussi la voie, comme on le sait, à la tentation de créer des êtres « parfaits » ou « sur-mesure »... Ce qu'une majorité des personnes considèrent comme une idéologie de transgression n'est pourtant pas qu'une utopie quand on sait que la Chine est en train de collecter l'ADN de ses surdoués afin de déterminer les variants associés à l'intelligence avec, à la clé, la sélection possible d'embryons dotés de ces variants... Ne nous voilà-t-il pas revenus aux **thèses eugénistes** qui avaient cours au début du XXème siècle et que des esprits aussi brillants

qu'Alexis Carrell avaient adoptées avec la conviction de faire progresser l'humanité ? J-Cl. Debongnie évoque aussi cette facette de l'homme Carrell. Ce qui n'enlève rien à ses immenses qualités scientifiques. Ce qui doit par ailleurs être remis dans le contexte de l'époque : le courant eugéniste avait fait de nombreux adeptes dans les élites scientifiques (comme Charles Richet, lui aussi Prix Nobel de Médecine) et politiques (comme Winston Churchill, ce qu'on sait peut-être un peu moins). Mais ce qui explique tout de même que la personnalité d'Alexis Carrell a légitimement perdu la valeur exemplative qui lui était accordée. Revisiter l'histoire nous éclaire bien souvent sur les débats d'aujourd'hui. C'est tout le mérite d'un numéro de l'Ama Contacts comme celui-ci.

A ce propos, je profite de cette tribune dans le journal de notre Faculté pour regretter, comme Franz Philippart, que l'histoire de la médecine ne soit plus enseignée dans notre Alma Mater. Heureusement que nos collègues pharmaciens maintiennent en vie, autour du précieux héritage de la bibliothèque Couvreur, un Centre d'Etudes d'Histoire de la Pharmacie et du Médicament et que nos collègues de l'ULB ont créé en 1995, sur le campus Erasme, un intéressant Musée de la Médecine.

Cerise sur le gâteau, dans la rubrique « Art et Médecine », Chantal Daumerie nous fait partager le nouveau diagnostic que paraît révéler à un œil médical sagace le portrait de Mona Lisa.

Bonne lecture !

(1) Measles in 2019 – Going backward. Paules CI, Marston HD, and Fauci AS. N Engl J Med 2019 ; 380 : 2185

Yves PIRSON

Franz Philippart : l'histoire de la médecine, une passion

“

L'histoire de la médecine m'intéresse depuis l'époque de ma pratique chirurgicale

”

Une carrière et une vie passionnantes

Si l'entretien que nous a accordé Franz Philippart a surtout été centré sur son travail d'historien et notamment sur les travaux qu'il a consacrés à Galien (1), sa carrière comporte bien d'autres sommets que celui-là

Après ses études de médecine, effectuées à l'UCLouvain, il a accompli ses cinq années de spécialisation en chirurgie à Alost, clinique réputée à l'époque pour son service de chirurgie (et aujourd'hui encore haut-lieu de la chirurgie cardiaque et pulmonaire). Il a ensuite exercé à la clinique Notre-Dame à Gosselies, réalisant des interventions en tout genre, à une époque où les sous-spécialités chirurgicales n'étaient pas encore réellement développées. Lorsque celles-ci sont devenues la règle, le Dr Philippart s'est concentré sur la chirurgie vasculaire, qu'il a pratiquée à Gosselies, mais également à l'hôpital Reine Fabiola à Montigny-sur-Sambre ainsi qu'à l'hôpital Civil de Nivelles

Dans les années '80 il est entré au Conseil provincial de l'Ordre des médecins du Hainaut, dont il a assumé la présidence à trois reprises successives. En 1998 il termine sa carrière de chirurgien. Il est ensuite choisi comme vice-président de la section francophone du Conseil national de l'Ordre des médecins, présidé depuis 2000 par Denis Holsters, magistrat du siège. Le Dr Philippart assumera cette fonction, qu'il décrit aujourd'hui comme passionnante, particulièrement du fait de la diversité des dossiers soumis, jusqu'en 2003.

Franz Philippart, qui fut naguère vice-président du Conseil national de l'Ordre des médecins est sans l'ombre d'un doute un homme passionné. Il n'a cessé depuis de nombreuses années de se pencher sur l'histoire de la médecine et ce bien au-delà de son côté parfois anecdotique. Lorsque nous lui tendons le micro pour l'interviewer, il commence par déplorer le manque d'intérêt de la profession médicale pour l'étude de l'évolution de celle-ci à travers les siècles. Symptôme majeur de ce désintérêt, la disparition de la Société belge d'histoire de la médecine sans que rien ne semble devoir la remplacer dans les années à venir. L'absence de cours universitaire dans ce domaine en est un autre. Tout ceci n'empêche pas le Dr Philippart de garder encore quel qu'espoir à ce sujet. Il s'est quant à lui penché depuis de longues années sur la vie et l'œuvre de Galien, ce tout grand pionnier que l'on n'hésitera pas à qualifier de géant de la médecine.

« *L'histoire de la médecine m'intéresse depuis l'époque de ma pratique chirurgicale* » confie le Dr Philippart. Après avoir arrêté de pratiquer en 1998, il a fait un DU en philosophie à l'ULB sous la houlette de Jean-Noël Missa, qui invitait régulièrement divers conférenciers extérieurs. C'est dans ce contexte qu'il a véritablement commencé à s'intéresser à Galien.

Le riche dossier des moines cisterciens de Villers-la-Ville

Un historien travaillant sur l'Abbaye de Villers-la-Ville lui propose à cette époque de se pencher sur les médicaments que prenaient les moines, quelques années avant la Révolution. Pour ce faire il a dû étudier les pharmacopées de l'époque. Il a ainsi découvert deux bibliothèques importantes à cet égard, à savoir, d'une part celle du musée Couvreur à l'UCLouvain, comportant 700 volumes anciens concernant tous des sujets pharmaceutiques et, d'autre part celle de l'hôpital Notre-Dame à la Rose à Lessines.

« *En consultant les ouvrages que recèlent ces bibliothèques, j'ai de plus en plus souvent rencontré Galien sur ma route. Avec Michel Dubuisson, de Villers-la-Ville, nous sommes tombés sur l'histoire d'un moine cistercien appelé Gobert, qui fut accusé de fréquenter une femme dans une maison de passe de Bruxelles et, pour cette raison, interné au couvent des Alexiens durant deux ans. Nous avons pu obtenir la liste de tous les médicaments qu'il y prenait et qui étaient facturés à l'ordre des Cisterciens à Villers. J'ai été très frappé par le fait qu'on y parle sans arrêt d'emplâtres vésicatoires, qui étaient faits à base de mouches cantharides. Ceci produisait d'énormes cloches que l'on crevait ensuite avant de remettre une couche de cette poudre, d'où un écoulement d'une abondante sérosité. Pour moi c'est une illustration parfaite de la théorie des quatre humeurs, puisqu'on estimait qu'il avait une mauvaise humeur en lui, qu'il fallait absolument évacuer* ».

C'est en 2012 que paraît l'ouvrage biographique remarquable de Véronique Boudon-Millet intitulé «Galien de Pergame, un médecin grec à Rome», aux éditions 'Les Belles Lettres'. La même année l'université Paris-Descartes ouvre une formation en histoire de la médecine, que l'on pouvait suivre sur ordinateur, avec une conférence par mois, ce qu'a fait Franz Philippart, qui a remis en fin d'année un mémoire consacré aux cantharides, « à la fois comme moyen thérapeutique et toxique », substances en fait utilisées depuis Hippocrate⁽²⁾ sous forme de pessaires. Et de préciser que si on met le produit sur les muqueuses au lieu de la peau ou qu'on l'avale, c'est la mort assurée par hémorragies digestives et génito-urinaires avec priapisme, comme le rappellent quelques anecdotes rapportées par Ambroise Paré. Le marquis de Sade fut d'ailleurs un de ceux qui séduisirent certaines demoiselles avec ce moyen. Il va de soi que durant cette étude on a régulièrement évoqué le nom de Galien.

L'année suivante Franz Philippart a complété son cursus en histoire de la médecine par un Master organisé par l'Université Paris Descartes (Prs Jean-Noël Fabiani et Patrick Berche) pour lequel il a rédigé un mémoire consacré au médecin liégeois Pierre-Hubert Nysten (1771-1818). Né à Liège, celui-ci rejoignit Paris en 1794 pour y faire ses études de médecine et y exercer celle-ci.

Il est surtout connu pour sa rédaction d'un dictionnaire des sciences médicales dont 21 éditions sont parues entre 1806 et 1908 et pour ses expériences sur le galvanisme.

Parmi les sources de son intérêt pour Galien, le Dr Philippart cite encore la remarquable exposition consacrée à celui-ci et mise sur pied en 2018 au musée royal de Mariemont⁽³⁾ par Annie Verbanck-Pierard, conservatrice de la section Grèce-Rome dudit musée. « *Tout cela m'a tellement passionné que j'ai voulu la faire découvrir à d'autres et que j'ai organisé des visites guidées au sein de cette récente et remarquable exposition. C'est mon aventure la plus récente avec Galien* ».

Les tribulations de Galien autour de la Méditerranée

Mais pourquoi s'intéresser tellement à Galien en particulier ? « *C'est parce qu'il est le premier à avoir rassemblé un corpus de la médecine à cette époque et qu'il a contribué à développer l'expérimentation animale. Il a traité de nombreux aspects de la médecine, dont l'anatomie, la physiologie et la thérapeutique* ». Galien, qui avait par ailleurs fait des études de philosophie avant de passer à la médecine et s'était rangé du côté des stoïciens, s'est d'abord préoccupé d'anatomie. Ayant commencé à voyager, il est arrivé à Alexandrie où il a séjourné cinq ans. Il prit connaissance des travaux de dissection du corps humain que purent réaliser Erasistrate et Hérophile avec l'autorisation des

Ptolémées au troisième siècle av J-C. Par la suite, pour des motifs religieux, seules les dissections animales étaient tolérées et il fallait alors procéder par analogies. D'Alexandrie il a voyagé dans tout le Proche-Orient, se rendant notamment dans les régions d'où provenaient les produits utilisés en thérapeutique. Revenant à Pergame il a eu une nouvelle opportunité. A l'occasion des fêtes annuelles de l'Empereur romain, on mettait sur pied une journée de combats de gladiateurs. Comme il fallait un médecin pour ceux-ci, à la fois pour leur régime, pour leur entraînement et pour les soigner, ce poste a été proposé à Galien, qui l'a occupé pendant trois ans, ce qui lui a notamment permis de parfaire ses connaissances en chirurgie.

Au lieu de refermer simplement la peau des plaies comme cela se faisait jusqu'alors, il a remis bout à bout les structures équivalentes en-dessous de la peau (muscles, tendons, etc).

Quittant Pergame il s'est ensuite rendu à Rome, ce qui était la seule façon pour lui de se faire un nom. Marc-Aurèle, qui

était empereur à ce moment, l'a rapidement pris sous son aile. Malgré la bienveillance impériale à son égard, Galien n'a pas voulu accompagner Marc-Aurèle parti défendre ses frontières contre l'invasion des Germains. L'empereur l'a autorisé à rester à Rome, lui demandant de s'occuper de

son fils Commode. Ce dernier était de caractère nettement moins conciliant que son père, mais ne voulut jamais s'attaquer à Galien, qui l'avait guéri d'une angine sévère. Galien est retourné à Pergame, où il a terminé sa vie vers 206

Le riche héritage de Galien

Galien a travaillé essentiellement sur la pharmacothérapie. Il a notamment passé en revue tous les médicaments qu'Hippocrate avait préconisés et tenté des expériences sur ses propres patients. Les pharmaciens se revendiquent de lui comme maître et prononcent le serment de Galien au moment de leur promotion.

Le seul produit pharmacologique qui nous reste de lui est le cérat de Galien, à base de cire d'abeille et d'huile d'amandes douces, utilisé en externe pour les plaies. Il a toutefois été à l'origine de ce que l'on appellera plus tard le galénisme, c'est-à-dire une série de préparations diverses dont le plus bel exemple est la thériaque, qui contenait en moyenne quelque 63 produits différents. La pratique du galénisme s'est instaurée suite à la traduction de ses textes de l'arabe en latin aux dixième et onzième siècles par l'école de Salerne. Essentiellement basée sur la polypharmacie, elle a continué de la sorte sans aucune modification jusqu'au dix-huitième siècle

En ce qui concerne ce que nous a légué Galien en matière d'anatomie, on sait, par le compte-rendu de ses dissections, que c'est lui qui a découvert le nerf récurrent, mais son nom n'est attaché qu'à un seul organe, qui est une veine

“

Tout cela m'a tellement passionné que j'ai voulu la faire découvrir à d'autres et que j'ai organisé des visites guidées au sein de cette récente et remarquable exposition. C'est mon aventure la plus récente avec Galien

”

du cerveau au niveau du sinus latéral et que l'on a appelé la grande veine de Galien. Il ne s'est en fait pas contenté des dissections et des constats qui en découlaient, mais il a également réalisé des expériences dans ce domaine. Il a ainsi été le premier à montrer que le trajet de l'urine menait du rein à la vessie. Force est cependant de relever deux erreurs dans les descriptions anatomiques de Galien.

Traitant de la circulation sanguine, il fait état d'une communication directe entre les ventricules droit et gauche, parce que, pensait-il, la membrane les séparant est percée de trous. Cette erreur s'explique par le fait que c'est le cas chez certains animaux sur lesquels il avait réalisé de nombreuses dissections. Il faudra attendre William Harvey, au dix-septième siècle pour rectifier cette erreur, que complètera la découverte du réseau capillaire par Marcello Malpighi.

Galien et ses collaborateurs étaient par ailleurs convaincus qu'il y avait un os dans le cœur, ce qu'ils avaient mis en évidence chez des cerfs et, plus tard, chez un éléphant. On peut supposer qu'il s'agissait de calcifications valvulaires.

Ce qui est surtout important dans l'œuvre de Galien ce sont ses écrits. On lui connaît en effet actuellement 200 volumes, sans oublier de nombreux traités anatomiques et philosophiques, auxquels on devrait en fait ajouter ceux que l'on n'a pas (encore) retrouvés. « *Dans ses écrits il y a de tout. Il a d'abord repris les œuvres d'Hippocrate, qu'il a commentées. Il a par ailleurs beaucoup traité du pouls comme moyen de détecter la maladie* ». Ces 200 volumes ont été entièrement traduits en latin au début du dix-neuvième siècle par un professeur allemand de physiologie, Karl Gottlob Kühn, qui reste encore aujourd'hui notre source principale. Galien a fait l'acquisition à Rome d'une espèce de casemate qui se trouvait au bas du Capitole dans le Temple de la Paix. Ces locaux garnis d'étagères étaient clôturés par une porte en bois et gardés en permanence. Il y rangeait les cadeaux reçus

de ses patients au lieu des honoraires qu'il affirmait n'avoir jamais demandés. Il y mettait également un exemplaire de chacun de ses écrits, après les avoir dictés à des secrétaires, un second exemplaire étant remis au commanditaire dudit volume. On y trouvait également des travaux de certains de ses prédécesseurs, comme Dioscoride, Hippocrate et Théophraste, premier botaniste de ce nom, qu'il avait fait recopier. En 192, un incendie ravagea ce temple ainsi que les bibliothèques voisines et le contenu de la casemate fut perdu à jamais.

Mme Boudon-Millot a récemment traduit en français un livre dont le titre était *Il ne faut pas se chagriner* et qui était une réponse à un ami qui ne comprenait pas sa réaction stoïque face à la perte du contenu de sa casemate, dont il avait en fait rédigé

un inventaire complet. Galien y énumère tous les objets précieux, comme vaisselle, bijoux, modèles d'instruments par lui conçus ainsi que les parchemins de tous les ouvrages écrits de sa main à l'intention d'élèves ou de commanditaires, ou recopiés. Il partit à la recherche du deuxième exemplaire des écrits en question. Il a dû réécrire ceux qu'il n'a pu retrouver. On peut cependant se demander si la nouvelle édition était plus ou moins identique à la première, près de vingt ans s'étant écoulés depuis la rédaction de celle-ci.

Maurice EINHORN

Références

1. Claude Galien, né à Pergame (au nord de Smyrne, en Turquie) en 131 après J-C et mort probablement entre 200 et 206 après J-C)
2. Hippocrate : 460 - 377 av. J-C
3. <http://www.musee-mariemont.be/index.php?id=16251>

Alexis Carrel : une étoile aux talents multiples, nobélisée, une fin en trou noir éthique

La chronologie de sa biographie indique déjà ses différentes facettes : chirurgien chercheur, penseur. Né en 1873, près de Lyon, après une scolarité moyenne, il étudie la médecine, devient externe en 1893, interne à l'Hôtel Dieu où il aura pour maîtres Jaboulay et Testut qui le formeront à la chirurgie. 1902 : Parution dans Lyon Medical d'un article fondamental : «La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères». 1902 : Voyage à Lourdes où il est témoin d'un «miracle» dont la relation l'écartera sans doute du poste de chirurgien des hôpitaux. 1903 : Création de la clinique des accidents du travail. 1904 : Départ pour le Canada et ensuite Chicago où il développera les autogreffes chez l'animal. 1906 : arrivée au Rockefeller Institute à New-York où il installera un laboratoire et gravira les échelons, devenant directeur de chirurgie expérimentale. 1912 : Prix Nobel de médecine (le premier attribué à un chercheur aux USA – le deuxième à un Français) prix accordé en reconnaissance de ses travaux sur la suture des vaisseaux et la transplantation d'organes. 1914 : Retour en France où il développera avec Dakin sa méthode de lutte contre les infections qui sauvera des milliers de vie. Après la guerre, il retourne à New-York où il continuera à développer ses cultures tissulaires. 1935 : Publication de «L'homme, cet inconnu», ouvrage de retentissement mondial. 1936 : Communication de son travail avec Charles Lindbergh sur une pompe à perfusion, permettant la conservation d'organes (faussement appelé cœur artificiel). 1941 : Revient en France pour créer la «Fondation française pour l'étude des problèmes humains» qui sera à l'origine à la fois des études démographiques et de la médecine du travail en France. Il décédera le 4 novembre 1944, année de la publication de son dernier livre : « La prière ».

L'impulsion de la carrière de chirurgien chercheur de Carrel, alors étudiant en médecine, viendrait de l'assassinat du président Sadi Carnot à Lyon le 24 juin 1894 : un coup de couteau avait sectionné la veine porte et les chirurgiens n'ont pu suturer le vaisseau. Alexis Carrel résolu de se consacrer à prévenir ce genre d'accidents, prit des leçons auprès d'une célèbre brodeuse de Lyon, se procura des aiguilles très fines et se lança dans l'expérimentation animale développant ainsi sa technique de suture vasculaire. C'est ainsi qu'il publie l'article *princeps* à l'origine de sa gloire : «La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères» (Lyon Médical 8 juin 1902). A Chicago, il réussira une transplantation de veine sur une artère, une transplantation rénale chez le chien (autogreffe). Les résultats

impressionnent les chirurgiens américains comme les frères Mayo, ou Harvey Cushing qui le fera engager au Rockefeller Institute à New-York, pépinière de prix Nobel ultérieurs dont Christian de Duve. A. Carrel fut le premier membre de l'institut à recevoir le prix Nobel en 1912. Il développera d'autres techniques comme le «cold storage», les cultures cellulaires, parvenant à faire vivre des cellules d'un cœur de poulet pendant des années. Ces cultures *in vitro* permirent l'essor de la virologie avec ses applications comme la mise au point de vaccins. A la recherche de nouveaux horizons, il poursuivra ses recherches avec des échecs comme l'étude des processus de cancérisation (sa thèse de médecine de 1900 avait pour sujet le goitre cancéreux). Cherchant à conserver des organes vivants pendant longtemps, avec Charles Lindbergh – ingénieur ayant effectué la première traversée de l'Atlantique en avion – il développa une pompe destinée à remplacer le cœur et les poumons, permettant la survie par exemple d'une glande thyroïde isolée. En 1939, Carrel prit sa retraite à 65 ans, comme l'imposaient les statuts de l'institut.

En séjour en France, l'été 1914, il est mobilisé le 1^{er} août comme médecin aide-major de 2^{ème} classe et incorporé au centre de triage de la gare de Lyon. Triste usage pour une fine lame chirurgicale et prix Nobel. Suite à l'intervention de l'ambassade américaine en France, il est rattaché directement au sous-secrétaire d'Etat à la guerre chargé du service de santé militaire. Justin Godart lui attribuera d'abord une mission d'observation sur le front de la Somme et ensuite à l'hôpital de l'Océan, à La Panne, hôpital modèle, où il se liera d'amitié avec le Dr Depage. Le rapport est accablant : typhoïde et tétanos sont répandus – le matériel est vieillot (il y a des pansements vieux de 20 ans) ou

inexistant (pas d'autoclave) – l'asepsie douteuse. Il sera alors chargé début 1915 d'organiser un hôpital expérimental pour soigner les blessés et perfectionner le traitement des plaies infectées : l'Hôpital Temporaire n°21 dit du Rond-Royal à Compiègne. Il bénéficiera de l'aide financière et logistique de la Fondation Rockefeller pour les laboratoires, pour la bactériologie et recrutera des collaborateurs : infirmières de Suisse, le chimiste anglais Dakin (auteur de la synthèse d'adrénaline). Ce dernier testera 200 antiseptiques et sélectionnera l'hypochlorite de soude, dilué et neutralisé qui deviendra la solution de Carrel-Dakin. Leur méthode d'antiseptie consistera à analyser bactériologiquement la plaie, à l'irriguer avec la solution pendant la durée nécessaire pour stériliser celle-ci. La méthode a permis de réduire fortement les infections de plaies avec leurs conséquences :

“ **Les résultats impressionnent les chirurgiens américains comme les frères Mayo, ou Harvey Cushing qui le fera engager au Rockefeller Institute à New-York, pépinière de prix Nobel ultérieurs dont Christian de Duve. A. Carrel fut le premier membre de l'institut à recevoir le prix**

”

septicémie, gangrène, amputation. Et pourtant, Carrel se heurte à la méfiance et à l'hostilité des autorités médicales, civiles et militaires en France. Sa méthode a été appliquée à grande échelle par Depage à l'Hôpital de l'Océan. Elle a même été utilisée par les allemands avant la fin de la guerre. Elle a probablement permis de sauver des milliers de vies. Cette grande contribution à la chirurgie de guerre a été honorée par l'attribution de l'Ordre de Léopold par le Roi Albert à La Panne et de commandeur de la Légion d'Honneur par la France. En 1917, Carrel repartira aux USA pour former les chirurgiens américains à la chirurgie de guerre, avant leur envoi en Europe la même année.

«L'homme n'a saisi qu'un aspect de la réalité. Sur l'arbre de la Science, il a cueilli le fruit défendu; mais ce fruit n'était pas mûr; il nous donna connaissance de toute chose mais pas de nous-même.» C'est l'ambition de son livre :

«L'homme, cet inconnu» paru en 1935 c'est-à-dire dans un contexte d'entre-deux guerres, de dépopulation, de découragement et de crise financière (1929). L'ouvrage connaîtra un succès fulgurant, traduit en 20 langues, écoulé à plus d'un million d'exemplaires rien qu'en France. Carrel veut comprendre tout l'homme, de la cellule à la société, comme en témoignent les titres des premiers chapitres : De la nécessité de nous connaître nous-mêmes – La science de l'homme – Le corps et les activités physiologiques (le sang – les échanges chimiques – la circulation, etc...) – Les activités mentales – Le temps intérieur. Son esprit curieux le mène à parler du mysticisme, de la télépathie : « Il ne faut pas supprimer ce qui est inexplicable. La méthode scientifique est applicable dans toute l'étendue de l'être humain ». Le succès de cette synthèse brillante n'est pas étonnant.

Malheureusement, la dernière partie de l'ouvrage (ch.8 – La reconstruction de l'homme), outre des réflexions intéressantes (Galilée a séparé le quantitatif – les qualités primaires – du qualitatif – qualités secondaires. «Or chez l'homme, ce qui ne se mesure pas est plus important que ce qui se mesure») ou des propositions (création d'un institut pour les sciences humaines, comme l'Institut Pasteur le fut pour la bactériologie), contient des données inadmissibles de nos jours : les «classes» biologiques et sociales – l'eugénisme volontaire pour éliminer les classes dégénérées. A cette époque, l'eugénisme avait droit de cité. Fondé par Galton (cousin de Charles Darwin) comme science de l'amélioration la lignée (l'eugénisme positif) au 19^{ème} siècle, il a donné lieu à des sociétés, des chaires universitaires (1928 Institute Of Racial Biology Chicago) et de grands noms y ont souscrits :

R. Fisher – Ch. Richet – Burnet – J. Huxley. L'eugénisme négatif a existé dès le début du 20^{ème} siècle. En 1911, dans 6 états des USA, la stérilisation était obligatoire pour certaines maladies héréditaires comme celle de Huntington. L'eugénisme négatif a culminé avec les nazis.

En 1940, Carrel n'était plus mobilisable mais voulait encore se mettre au service de son pays. Il est d'abord chargé des problèmes de transfusion sanguine et introduira l'usage de plasma desséché et celui de l'héparine pour la conservation du sang, découvertes américaines récentes. En 1941, avec le soutien du maréchal Pétain qu'il a connu pendant la première guerre, celui de l'ambassadeur des Etats-Unis à Vichy et de

l'Institut Rockefeller, il obtiendra la création de la « Fondation française pour l'étude des problèmes humains ». Dans la lignée de la science de l'homme (cet inconnu), il fallait étudier les causes et remèdes de ce qui était ressenti comme un

déclin de la société, une dégénérescence de la civilisation. En pleine guerre, dans un pays occupé, la Fondation a mené des travaux pluridisciplinaires comme des enquêtes d'opinion suivant la méthode des sondages Gallup, des travaux sur la nutrition infantile. Elle a permis la création de la médecine du travail et le lancement de l'épidémiologie en France. Lors de la libération, en été 1944, il sera démis de ses fonctions. Après une crise cardiaque, il attrapera une pneumonie qui l'emportera le 5 novembre 1944.

Ses positions eugénistes, parfois antisémites, pro-nazies déconsidèrent sa fin de carrière. De nos jours, il serait qualifié de droite extrême. Sa notoriété, son influence sont des facteurs aggravants.

Alexis Carrel a donc été un médecin brillant aux talents multiples : chirurgien créatif ayant permis l'essor de la chirurgie vasculaire – chercheur imaginatif, créateur des cultures cellulaires, précurseur des transplantations – penseur global dans sa tentative de comprendre l'homme dans son entièreté. Il s'est sali les mains dans les deux sens : d'abord en plongeant dans la médecine des tranchées de la première guerre mondiale, ensuite, et cette fois dans le mauvais sens, en soutenant l'eugénisme et Pétain, ce qui ternira sa réputation et conduira à débaptiser des rues et des institutions portant son nom.

Son parcours reste exceptionnel au point de vue médical dans sa première partie, regrettable au point de vue éthique dans sa deuxième partie.

Jean-Claude DEBONGNIE

“

***Il ne faut pas supprimer ce qui est inexplicable.
La méthode scientifique est applicable dans
toute l'étendue de l'être humain***

”

Références

1. CUNY H. Alexis Carrel et les greffes d'organes. SEGHERS 1970
2. DROUARD A. Alexis Carrel. De la mémoire à l'histoire. L'HARMATTAN 1996

Le vaccin antirougeoleux au centre de la tourmente

Si le terme de *fake news* est relativement nouveau, le phénomène en soi ne l'est guère. Les théories les plus fantaisistes et les contre-vérités les plus flagrantes n'ont pas attendu l'avènement d'Internet pour fleurir dans tous les domaines.

Le développement de la toile et particulièrement celui des réseaux sociaux leur a cependant donné un nouveau souffle. Dans un contexte où un nombre croissant de citoyens dans le monde se contentent desdits réseaux sociaux pour s'informer, et où l'idée même d'expertise tend à s'effacer dans l'opinion publique, les *fake news* se multiplient dans tous les domaines, la santé représentant aujourd'hui un terrain de choix pour la diffusion d'informations dénuées de tout fondement. Les médecins doivent donc s'attendre à ce qu'un nombre croissant de patients s'y réfèrent.

Le « danger des vaccins » représente, à cet égard, un thème de prédilection qui explose littéralement. Certains ne reculent devant rien pour propager leurs idées en la matière. Ainsi, l'association belge 'Initiative citoyenne' publiait-t-elle en 2014 sur son site un article à ce sujet sous le titre suivant : « Vaccins: l'OMS avoue qu'elle met la santé du monde en danger ».

“

Dans un contexte où un nombre croissant de citoyens dans le monde se contentent desdits réseaux sociaux pour s'informer, et où l'idée même d'expertise tend à s'effacer dans l'opinion publique, les fake news se multiplient dans tous les domaines, la santé représentant aujourd'hui un terrain de choix pour la diffusion d'informations dénuées de tout fondement.

”

L'obligation légale, récemment introduite en France, d'administrer aux enfants nés depuis janvier 2018 onze vaccins (diphtérie, tétanos, poliomyélite, Haemophilus influenzae B, hépatite B, rubéole, oreillons, pneumocoque, méningocoque C, coqueluche et rougeole) a fait reflamber cette polémique déjà ancienne. Outre l'argument de l'atteinte à la liberté de chacun de faire vacciner ou non ses enfants, les 'anti-vax' avancent deux raisons justifiant à leurs yeux le refus des vaccins, à savoir le risque d'effets secondaires plus graves que ceux des maladies concernées elles-mêmes (notamment, mais pas uniquement, à cause de la présence d'adjuvants comme l'aluminium) et la « rareté extrême » de ces dernières.

Ces arguments fallacieux fleurissent aujourd'hui sur les réseaux sociaux et concernent le plus souvent le vaccin contre la rougeole. La référence classique des opposants au vaccin antirougeoleux est le fameux article d'Andrew Wakefield établissant un lien de cause à effet entre le vaccin RRO et l'autisme et publié il y a un peu plus de 20 ans dans le *Lancet* (1998;351:637).

Malgré la décision du Lancet de rétractation de cette étude douze ans plus tard, les opposants à la vaccination continuent à s'y référer, attribuant sa rétractation à la « puissance des lobbies pharmaceutiques ».

Pour ce qui est de l'« innocuité » de la rougeole, ni le chiffre de 110 000 décès dans le monde en 2017 consécutifs à l'infection par le virus de la rougeole, ni l'augmentation de 700 % des cas en Afrique et de 300 % en Europe au premier trimestre de l'année en cours relevée par l'OMS, ni la démonstration de la non-validité des arguments de Wakefield ne semblent perturber les adversaires de la vaccination. Ceux-ci oublient par ailleurs le fait bien établi que c'est grâce à la généralisation de la vaccination que l'incidence de la maladie a diminué de façon spectaculaire dans nos régions et que chaque fléchissement du nombre des vaccinations s'accompagne d'une remontée de celui des cas de rougeole.

Il suffit d'effectuer une recherche sur Google pour faire le constat de l'inquiétant succès des anti-vax, tant est spectaculaire le nombre de sites répercutant leurs théories.

Reste à voir si une information sérieuse et répétée sera suffisante pour combattre la diffusion alarmante des fake news en la matière.

Maurice EINHORN

La Joconde de Léonard de Vinci

2019 commémorera le 500^{ème} anniversaire de la mort de Léonard de Vinci, né à Vinci en Toscane le 15 avril 1452 et mort à Amboise (Touraine) le 2 mai 1519.

Ce génie toscan à la fois artiste, inventeur, anatomiste, sculpteur, urbaniste, poète et philosophe est un des peintres les plus talentueux de tous les temps.

La Joconde ou Portrait de Mona Lisa est celui de la Florentine Lisa Gherardini, épouse de Francesco del Giocondo, riche marchand de soie florentin. Cette peinture à l'huile sur bois de peuplier, exposée au musée du Louvre à Paris, continue à fasciner le monde entier par son sourire énigmatique et mythique.

Plusieurs hypothèses plus ou moins farfelues ont été formulées depuis des décennies pour expliquer ce sourire : asthme, paralysie faciale de Bell, bruxisme.

Des dizaines d'études scientifiques aussi faciles à formuler mais impossibles à prouver prétendent chaque fois reconnaître de nouvelles maladies pouvant expliquer son sourire.

Récemment, Mandeep (1) de Harvard Medical School résout le mystère de Mona Lisa par l'existence d'une hypothyroïdie post-partum accentuée par le mode de vie de la Renaissance.

La lésion sur le bord interne de la paupière supérieure gauche est compatible avec un xanthélasma. Le gonflement au-dessus du poignet gauche pourrait être un lipome.

La coloration jaunâtre de la peau est compatible avec une hypothyroïdie et un excès de carotène dans le derme, suite à la transformation perturbée du carotène en vitamine A.

Le cou élargi et empâté suggère l'existence d'un goitre.

La peau jaunâtre, l'aspect des cheveux, l'absence de sourcils, le cou bouffi et les troubles lipidiques sont symptomatiques d'une hypothyroïdie.

De plus, durant la Renaissance les Italiens étaient essentiellement végétariens et consommaient peu de produits de la mer. L'alimentation était fortement carencée en iode. Ceci explique la prévalence élevée (60%) de goitre endémique à cette époque. Le goitre est d'ailleurs souvent présent dans les peintures italiennes de la Renaissance.

La Joconde ne laisse personne indifférent et nos lecteurs la regarderont peut-être autrement !!!

Chantal DAUMERIE

Références

1. Mandeep R. Mehra , 2018. The Mona Lisa Decrypted: Allure of an imperfect Reality Mayo Clin Proc 2018; 93: 1325-31.



© Photos: Delphine Mathy - © Layout: www.LANDGRAPHIC.lu

AHA

Aurélie Hachez (1983, Belgique) a étudié à l'ISA St-Luc et l'ISACF La Cambre à Bruxelles où elle a été diplômée en 2008. Elle a fondé son bureau AHA en avril 2012 et depuis, sa pratique s'est concentrée sur la conception, à différentes échelles, de projets de rénovations, extensions et constructions. Elle s'intéresse à la création de nouvelles architectures mais aussi à la création de nouvelles spatialités intérieures et de mobilier. Ses projets sont nourris par une approche sensible du lieu qui la pousse à tirer profit des différents contextes pour construire sa pensée. Son attention est constamment donnée à l'expérimentation spatiale, au souci des proportions, à l'ombre et la lumière, au respect de la matière existante. Son intervention sur les projets se formalise par la définition de détails, objets et association de matériaux mis en oeuvre par des techniques constructives adaptées.

*“Observatrice et inspirée,
l'architecte bruxelloise Aurélie Hachez
combine respect de la tradition constructive
et abstraction conceptuelle dans les détails.”*

MARIE POK, La libre essentielle, n°126, Avril 2015.



AHA

AURELIE HACHEZ ARCHITECTE

20, boulevard Barthelemy

1000 Bruxelles

+32 472406733

info@aureliehachez.com

www.aureliehachez.com

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

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

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

NOUVEAU OZEMPIC® 1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE
 SUPÉRIEUR^{1,2,4†}**

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



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

Plus du double de perte
 de poids vs Trulicity®²



**BÉNÉFICES CV
 PROUVÉS^{1,3*}**

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

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

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

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent)]. Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

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

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



Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark
 Système national de déclaration des effets indésirables
 Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
 Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

BE190ZM00041 - MAI 2019

