

SEPTEMBRE 2016

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**Louvain
médical**

Danse et santé

Prophylaxie VIH

Thrombose veineuse et sclérothérapie

Hyperplasie surrénalienne

Glycogénose de type IX

Gériatrie

Études de médecine et latin

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

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

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEAU, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOIX	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEAU	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	
M. LAMBERT	D. VANPEE	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)
• Etudiants, jeunes promus, Macs : 55€ TVAC
• site Internet +app' mobile ios et Android : 95€ TVAC
• Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE
▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

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 également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

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.

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

Septembre 2016

MÉDECINE INTERNE

Et si la santé nous invitait à danser ?

O.S. Descamps, C. Daumerie, S. Bourgeois, S. Fuller, J.Lozano 413

Prophylaxie en cas d'exposition non professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : état de la question

J-C. Yombi 424

DERMATOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

Scélrose de télangiectasies et thrombose veineuse profonde révélant un trouble génétique de coagulation

C. Courtin, B. Bouffiu, F. Dobbelaere, M.-N. Vogelee, A. Saint-Rémy, A. Coutellier, J. Mairesse 437

ENDOCRINOLOGIE

Diagnostic d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales et évaluation des récepteurs illégitimes.

À propos d'un cas

C. Jonas, Ch. Hommel, J. Donckier 446

PÉDIATRIE

Déficience en glycogène phosphorylase kinase hépatique, un diagnostic difficile

C. De Bruyne, J.Dewulf, M. Komuta, E. Sokal 452

SOMMAIRE

Septembre 2016

GÉRIATRIE & GÉRONTOLOGIE

Introduction

B. Boland, P. Cornette, S. Jassogne, M. de Saint-Hubert,
D. Schoevaerds, 463

• **La gériatrie, une jeune spécialité**

T. Pepersack 464

• **Pharmacie clinique et gériatrie**

A. Spinewine 468

• **Gériatrie et Sociologie de la personne âgée et du vieillissement**

V. Lorant 471

OPINION

Latin et études de médecine :

Questions d'une enseignante du secondaire et Réponses d'un doyen émérite
de la Faculté de Médecine de l'UCL

Fr. Zech 476



LUC@RNE

VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be



ET SI LA SANTÉ NOUS INVITAIT À DANSER ?

Olivier S. Descamps, Caroline Daumerie, Sylvie Bourgeois, Sarah Fuller, José Lozano *Louvain Med 2016; 135 (7): 413-423*

La danse est une activité agréable et simple, que l'on peut pratiquer en solo, en duo ou en groupe. De nombreuses études suggèrent déjà les bénéfices de la danse en matière de santé cardiovasculaire, neurologique et mentale. Elle s'accompagne d'un taux plus élevé d'adhésion, comparativement à des programmes conventionnels d'activité physique. L'implémentation de cette activité, non seulement individuellement pour promouvoir la bonne santé et le bien-être de chacun mais aussi dans le cadre de programmes de prévention, de réadaptation et de traitement de certaines maladies mériterait certainement d'être plus fortement encouragée.

PROPHYLAXIE EN CAS D'EXPOSITION NON PROFESSIONNELLE AU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) : ÉTAT DE LA QUESTION

Jean-Cyr Yombi *Louvain Med 2016; 135 (7): 424-435*

L'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) demeure un problème de santé publique dans le monde. Les jeunes adultes sont ceux qui paient le tribut le plus lourd à l'épidémie du VIH, 40% de nouveaux cas sont recensés dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans, c'est-à-dire celle la plus sexuellement active. Il existe quatre opportunités de prévention de l'infection par le VIH. La prophylaxie post-exposition (PEP) par l'administration d'un traitement anti-rétroviral se situe dans la phase de prévention chez les patients exposés en situation post-coïtale. La probabilité de transmission du VIH dépend du type d'exposition, de l'état d'infectivité de la source, de la susceptibilité de la personne ayant été exposée. Le risque pour un individu d'acquérir le VIH après un accident d'exposition peut être calculé en multipliant le risque que la personne source soit VIH positive par le risque lié à l'exposition. La prophylaxie est recommandée lorsque le risque de transmission est supérieur à 1/1000 et est à considérer lorsque le risque est compris entre 1/1000 et 1/10 000. Lorsque le risque de transmission est inférieur à 1/10 000, la prophylaxie n'est pas recommandée. La plupart des lignes de conduites récentes recommandent 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) associés soit à un inhibiteur de l'intégrase (INI), soit un inhibiteur de protéase boosté par le Ritonavir (IP/r). Le traitement est initié idéalement 24h et au plus tard 72h post-exposition et dure 28 jours. Un contrôle de sérologie VIH est réalisé à huit semaines avec un test sanguin de 4ème génération. Enfin lors du suivi des conseils sur les moyens de prévention du VIH seront prodigués.

SCLÉROSE DE TÉLANGIECTASIES ET THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE RÉVÉLANT UN TROUBLE GÉNÉTIQUE DE COAGULATION

Cécile Courtin, Bernard Bouffoux, Françoise Dobbelaere, Marie-Noëlle Vogelee, Anaïs Saint-Rémy, Aurélie Coutellier, Jacques Mairesse *Louvain Med 2016; 135 (7): 437-445*

Les thromboses veineuses profondes survenant après une sclérose sont rares. Ces complications surviennent plus fréquemment chez des patients thrombophiles. Nous rapportons deux cas de thrombose veineuse profonde (TVP), survenues dans le décours d'une sclérothérapie, pour lesquels une mutation du gène de la prothrombine (facteur II) a été découverte. Nous expliquons les principes de la sclérose avec le lauromacrogol (polidocanol). Nous résumons les causes de thrombophilie et rappelons les recommandations pour la sclérose chez les patients thrombophiles.

Nos deux patientes ont été traitées pour des télangiectasies dans un but esthétique. L'agent sclérosant était le polidocanol à 0,5% (lauromacrogol 400). Celui-ci a été injecté pur et non pas sous forme de mousse. La dose totale injectée lors de la consultation était de 2 ml d'Aethoxysclerol® 0,5% (10 mg de lauromacrogol 400), soit le contenu d'une ampoule. L'anamnèse de ces deux patientes n'avait pas permis de mettre en évidence de facteur de risque particulier.

Ces cas ont fait l'objet d'une déclaration d'incident thérapeutique et ils se trouvent dès lors encodés dans la base de données européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance, comme l'exige la législation européenne en matière de pharmacovigilance.

DIAGNOSTIC D'UNE HYPERPLASIE MACRONODULAIRE BILATÉRALE DES SURRÉNALES ET ÉVALUATION DES RÉCEPTEURS ILLÉGITIMES. À PROPOS D'UN CAS

Corinne Jonas, Christophe Hommel, Julian Donckier

Louvain Med 2016; 135 (7): 446-451

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales est une affection rare pouvant être à l'origine d'un syndrome de Cushing. Nous rapportons le cas d'un patient présentant des incidentalomes surrénaliens bilatéraux responsable d'un hypercorticisme frustré. Une recherche de récepteurs illégitimes suggère la présence de récepteurs pour la vasopressine et la sérotonine. Aucun traitement spécifique n'étant disponible pour bloquer ces récepteurs, un suivi clinique, biologique et iconographique a été proposé vu l'absence de complications liées à l'hypercorticisme.

DÉFICIENCE EN GLYCOGÈNE PHOSPHORYLASE KINASE HÉPATIQUE, UN DIAGNOSTIC DIFFICILE

Coralie De Bruyne, Joseph Dewulf, Mina Komuta, Etienne Sokal

Louvain Med 2016; 135 (7): 452-460

La glycogénose de type IX est une maladie métabolique héréditaire, caractérisée par l'accumulation de glycogène dans le foie suite à la déficience en phosphorylase kinase.

Nous rapportons le cas d'un enfant présentant une hépatomégalie avec des transaminases et un lactate postprandial élevés, malgré une activité normale de la phosphorylase kinase érythrocytaire. Nous avons donc exclu, dans un premier temps, le diagnostic de glycogénose de type IX.

Cependant, l'étude génétique nous a permis de mettre en évidence une mutation délétère déjà rapportée dans la littérature dans le gène PHKA2, confirmant finalement le diagnostic de glycogénose de type IX liée à l'X. Cette situation souligne le piège de l'activité enzymatique phosphorylase kinase érythrocytaire normale dans le cas des variants appelés XLG2.

Et si la santé nous invitait à danser ?

Olivier S. Descamps¹, Caroline Daumerie², Sylvie Bourgeois³, Sarah Fuller⁴, José Lozano⁵

Why not dance our way to health?

Dance is an enjoyable and simple activity, which can be practiced in solo, duo, or group. Numerous studies have already suggested the benefits of dancing for cardiovascular, neurological, and mental health. Furthermore, dancing is associated with a high adhesion rate as compared to other more conventional physical exercise programs. This activity should certainly be encouraged more strongly, not only at an individual level so as to promote good health and well-being, but also as part of prevention, rehabilitation, and treatment programs of specific diseases.

KEY WORDS

Dance, health promotion, disease prevention, physical activity, cardiovascular disease, diabete, obesity, Parkinson disease, Alzheimer disease.

What is already known about the topic?

- Physical inactivity is associated with higher mortality
- Encouragements for increased physical activity are often useless

What does this article bring up for us?

- Dancing has been shown to provide cardiovascular, neurological, and mental health benefits that are sometimes exceeding those of more conventional physical activity programs.
- Dance is also associated with a higher adherence rate as compared to more conventional programs.
- This activity should be recommended more often in order to prevent and treat certain diseases.

La danse est une activité agréable et simple, que l'on peut pratiquer en solo, en duo ou en groupe. De nombreuses études suggèrent déjà les bénéfices de la danse en matière de santé cardiovasculaire, neurologique et mentale. Elle s'accompagne d'un taux plus élevé d'adhésion, comparativement à des programmes conventionnels d'activité physique. L'implémentation de cette activité, non seulement individuellement pour promouvoir la bonne santé et le bien-être de chacun mais aussi dans le cadre de programmes de prévention, de réadaptation et de traitement de certaines maladies mériterait certainement d'être plus fortement encouragée.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'inactivité physique est associée à une mortalité plus élevée.
- Les encouragements à la pratique d'activité physique sont souvent vains.

Que nous apporte cet article ?

- La pratique de la danse est associée à des bénéfices sur le plan cardiovasculaire, neurologique et mental, qui sont parfois supérieurs aux programmes plus conventionnels d'activité physique.
- La danse s'accompagne aussi d'un taux plus élevé d'adhésion comparativement aux programmes plus conventionnels.
- Cette activité devrait être plus souvent recommandée pour prévenir et traiter certaines maladies.

1. INTRODUCTION

Nous sommes habitués à encourager l'activité physique pour ses bénéfices en matière de santé. Et il y a de quoi ! Rester assis plus de 8 heures par jour, comme le font la plupart des individus travaillant à des postes sédentaires, s'accompagne d'une augmentation de risque de mortalité prématurée de plus de 60%, soit presque autant que la cigarette et plus que l'obésité (1). Par contre, comme l'ont encore démontré deux études toutes récentes, des exercices physiques quotidiens, pour peu qu'ils soient suffisants, contribuent à annuler l'effet néfaste de cette sédentarité (étude sur plus d'un million d'individus suivis de 2 à 18 ans) (1) et à réduire de 20% le risque de développer diverses maladies tels que cancers du côlon et du sein, diabète, accidents vasculaires cérébraux et maladies cardiaques (méta-analyse réunissant 174 études publiées entre 1980 et 2016) (2).

Pourtant malgré les messages répétés et diffusés *ad libitum* pour promouvoir l'activité physique, sa pratique reste peu fréquente dans nos sociétés, spécialement chez les personnes de plus de 40-50 ans (3). Les excuses employées pour justifier ce manque d'enthousiasme sont tellement nombreuses ! Outre des conditions médicales préexistantes, sont évoqués le manque de temps, le manque de condition physique ou tout simplement le manque d'attrait. Souvent aussi, les personnes ne se voient pas sacrifier d'autres loisirs, plus prioritaires dont ceux plus sociaux, pour s'adonner au sport faussement perçu comme activité solitaire voire marginale à un certain âge.

Parmi ces activités, il y en a une à laquelle nous ne pensons pas toujours, sauf bien-sûr si nous la pratiquons nous-mêmes : c'est la danse. Danser est accessible à tout âge, peut s'adapter selon la condition physique préexistante, a le potentiel de divertir et de rompre avec la routine, favorise une vie sociale, et permet, pour certains, d'exprimer leur talent artistique. Outre ces bénéfices immédiats, elle est aussi un bon moyen de se maintenir

en bonne santé avec des effets bénéfiques mesurables dans certaines pathologies comme le démontrent de nombreuses études !

Le but de cet article n'est pas de revoir de manière exhaustive toute la littérature scientifique à propos des effets de la danse sur la santé mais de donner quelques pistes sur les bénéfices déjà bien démontrés. Nous aborderons un à un les bénéfices de la danse sur diverses fonctions physiologiques pour en déduire les applications potentielles dans la prévention et/ou le traitement de maladies. Nous illustrerons les bien-fondés de ces applications par quelques études publiées. Nous nous limiterons ici aux études réalisées chez les personnes d'âge mûr, bien qu'il en existe de nombreuses sur les bénéfices chez les jeunes. Dans la mesure du possible, nous tâcherons surtout de mettre en évidence les bénéfices de la danse en couple (Figure 1), bien que de nombreuses études examinent aussi les danses en solo ou collectives.

Figure 1

La danse, et spécialement la danse en couple, ajoute aux aspects communs à toute activité physique le défi des interactions sensorielles, motrices et cognitives avec un partenaire de danse. Ces interactions sont particulièrement importantes dans des danses non chorégraphiées comme la Salsa, le Tango, et le Swing (rapide tel le Rock à 6 temps ou plus lent tel le West Coast Swing par exemple) qui offrent plus de souplesse dans l'exécution. Pendant les classes de ces danses, les participants apprennent des séquences courtes d'une longueur de 8 ou 16 mesures qu'ils ont tout loisir d'exécuter dans un ordre quelconque et avec n'importe quelle partenaire par la suite. Au contraire de ces danses, beaucoup de danses de salon sont plutôt apprises comme des routines chorégraphiques à apprendre par cœur du début à la fin par les deux partenaires. Des danses non chorégraphiées nécessitent l'apprentissage d'une communication claire appelée « guidage » entre le leader (traditionnellement l'homme) et le follower (traditionnellement la femme). Ce guidage se fait d'ailleurs autant avec les mains et les mouvements du tronc qu'avec le regard. Le leader détermine quelle figure vient ensuite et le suiveur répond aux signaux somesthésiques du leader. Un exemple dans ce contexte est le tour à droite de la cavalière, qui est indiqué par le leader en levant sa main doucement au-dessus de la tête de la cavalière et en orientant la direction du tour en déplaçant la main juste à droite (ou à gauche pour un tour à gauche) par rapport au centre de sa tête, ceci sur des temps précis qui facilitent les mouvements des pieds. Tout cela nécessite l'apprentissage de compétences d'anticipation spatio-temporelle pour le leader, de réactivité aux stimuli somato-sensoriels pour le follower et de synchronisation pour les deux. On voit à quel point le travail en couple peut élargir la gamme des bénéfices en entraînant également la responsabilisation et l'autogestion des mouvements.



2. BIENFAITS DE LA DANSE

Des études physiologiques et diverses enquêtes ont depuis longtemps bien démontré les bienfaits physiques, neurocognitifs, psychologiques et sociaux. Par exemple, une revue récente des 18 études d'intervention (4) qui ont examiné l'effet de la danse (de différents styles tels que danses de salon, contemporaines, folkloriques, pop, et jazz et sur différents continents USA, Amérique du sud, Asie, Europe) chez les personnes entre 52 et 87 ans a montré des effets bénéfiques sur divers critères d'évaluation de la condition physique : la proportion d'études démontrant le bénéfice sur un critère donné, parmi toutes celles qui l'examinaient, était de 3 parmi 5 (60%) pour la souplesse, 23 parmi 28 (82%) pour la force et l'endurance musculaire, 8 parmi 9 (89%) pour l'équilibre et de 8 parmi 10 (80%) pour les capacités cognitives. La seule étude qui mesurait l'amélioration de l'endurance cardiovasculaire était significativement en faveur de la danse.

Comme les activités qui se rattachent à la danse sont nombreuses et variées, il est difficile de généraliser pour tous les effets constatés (tableau 1). Chaque forme de danse obéit à des règles précises, se fonde sur des gestes soigneusement définis et des rythmes qui leur sont propres. Nous donnerons toutefois ci-dessous quelques applications générales.

2.1. ACTIVITÉ PHYSIQUE

Un des principaux bienfaits de la danse sur la santé est qu'elle fournit un bon entraînement physique et une belle dépense calorique sur un mode plutôt ludique. Dans le tableau 2, où les données sont reprises du « *compendium des activités physiques* » (5), l'intensité des activités sont exprimées en MET ou équivalent métabolique (6) (voir aussi légende pour explication). Ces estimations sont des moyennes, car la dépense énergétique sera fort variable selon le poids, la masse musculaire et l'intensité que l'on met dans le style.

En général, la danse est au minimum équivalente à la marche ou la bicyclette, mais avec de fortes variations selon la danse. Certaines danses sont particulièrement intenses : le Rock, la Salsa (7, 8), la Valse viennoise, le Fox-trot ou, en solo, le Charleston et Claquettes, ou encore certaines danses folkloriques notamment péruviennes comme le Landó, le Festejo, le Tuntuna, le Huaylarsh, la Marinera, ... (9, 10). D'autres sont plus légères : le Slow, la Bachata (11) ou le West Coast Swing, par exemple). Certaines, de par leur style, peuvent alterner sur un même morceau de musique des séquences plus intenses ou plus légères comme la Salsa.

Avantage par rapport à d'autres activités physiques, la pratique de la danse mime un entraînement de type « fractionné de haute intensité » (*High-Intensity Interval Training* ou HIIT, également dit « Cardio »). En effet, la danse alterne de très courtes périodes d'effort intense (en anaérobie) entrecoupées de périodes d'effort plus léger ou de récupération. Or, l'entraînement de type HIIT a montré sa supériorité comparativement aux entraînements classiques d'endurance de type continu en terme de bénéfices sur de nombreux paramètres cardio-métaboliques tels que perte de poids, distribution de la masse graisseuse, insulino-sensibilité et endurance cardio-respiratoire (mesurée par l'amélioration de la VO^2 Max) (12, 13, 14,15).

Individuellement, il n'est pas possible de mesurer l'intensité d'activité physique comme cela est fait dans les études qui utilisent souvent la consommation en Oxygène, des accéléromètres (calculant les accélérations linéaires et donc les forces en jeu selon 3 axes orthogonaux) ou d'autres méthodes. Toutefois comme certaines études le suggèrent, celui qui est intéressé de connaître sa dépense énergétique pourra toujours la mesurer au moyen de la fréquence cardiaque au cours de sa prestation (16).

Tableau 1

Capacités sollicitées	Intérêts	Exemples
Endurance	Entraînement cardiovasculaire	Danses dites « en ligne » (gigue, danses folkloriques, etc.) Salsa et Rock
Muscles du dos et du plancher pelvien	Stabilité du corps	Danse orientale Salsa
Mouvements de grande amplitude plongeants, les tours et les pas variés	Entraînement des muscles et des articulations	Rock, Salsa
Grâce et fluidité	Coordination et équilibre	Danses de salon, salsa, danse classique
Mémoire	Plasticité cérébrale	Danse de salon, danse en ligne, Salsa, Rock
Coordination neurocognitive entre partenaires	Créativité, anticipation, gestion spatiale	Danse en couple

Tableau 2 Intensité des activités de danse comparées à d'autres

L'intensité des activités est exprimée en nombre d'équivalent métabolique (MET). Le concept MET représente une procédure simple, pratique et facile à comprendre pour exprimer le coût énergétique de l'activité physique comme un multiple du taux métabolique au repos. Un MET d'une heure correspond à l'énergie dépensée au repos pour le fonctionnement basal du corps : par exemple, en restant assis dans un fauteuil à regarder la télévision pendant 60 minutes. La quantité de calories consommées peut être calculée en multipliant cette valeur de MET par le poids (en kg) et le temps (en heure). Par exemple, danser la salsa ou le rock pendant une heure dépense 5,5 METs, ce qui signifie qu'une personne de 60 kg brûlera 330 calories par heure à ce rythme. Les intensités d'activités physiques sont généralement classées en sédentaires (1.0–1.5 METs), légères (1.6–2.9 METs), modérées (3–5.9 METs) ou vigoureuses (>6 METs) (Extrait du "compendium des activités physiques", (5))

Catégorie d'activités	Activités	METS
Danses	Entraînement de danse de ballet, moderne ou jazz	5.0
	Spectacle de danse de ballet, moderne ou jazz	6.8
	Danse aérobique	7.3
	Danse ethnique ou culturelle (grecque, flamenco, ...)	4.5
	Danse de salon rapide, salsa, rock, ...	5.5
	Danse de salon lente (valse lente, foxtrot, tango, cha cha ...)	3.0
	Danse solo (disco, irish step, en ligne, country, ...)	7.8
	Sports	Marche 4 km/h
Marche 4.5 à 5.1 km/h		3.5
Marche 5.6 km/h		4.3
Marche 6.4 km/h		5.0
Jogging 6.4 km/h (9.4 min/km)		6.0
Jogging 9.6 km/h (6.25 min/km)		9.8
Jogging 12.8 km/h (4.6 min/km)		11.8
Jogging 16 km/h (3.75 min/km)		14.5
Vélo 8.8 km/h		3.5
Vélo 15 km/h		5.8
Tennis		7.3
Tennis en double		4.5
Golf		4.8
Divers	Natation, efforts légers ou modérés	5.8
	Activités de ménage (nettoyer, balayer)	3.3
	Ecouter de la musique ou regarder un film	1.5
	Jouer du piano	2.3
	Jouer du violon	2.5

2.2. BÉNÉFICES CARDIO-MÉTABOLIQUES ET RESPIRATOIRES

Par sa contribution comme activité physique, il est envisageable que la danse puisse avoir des bénéfices sur la prévention ou même l'amélioration de certaines maladies comme le syndrome métabolique (avec tous ses paramètres: excès pondéral, hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, insulino-résistance), le diabète, les maladies cardiaques en général et cardiovasculaires en particulier.

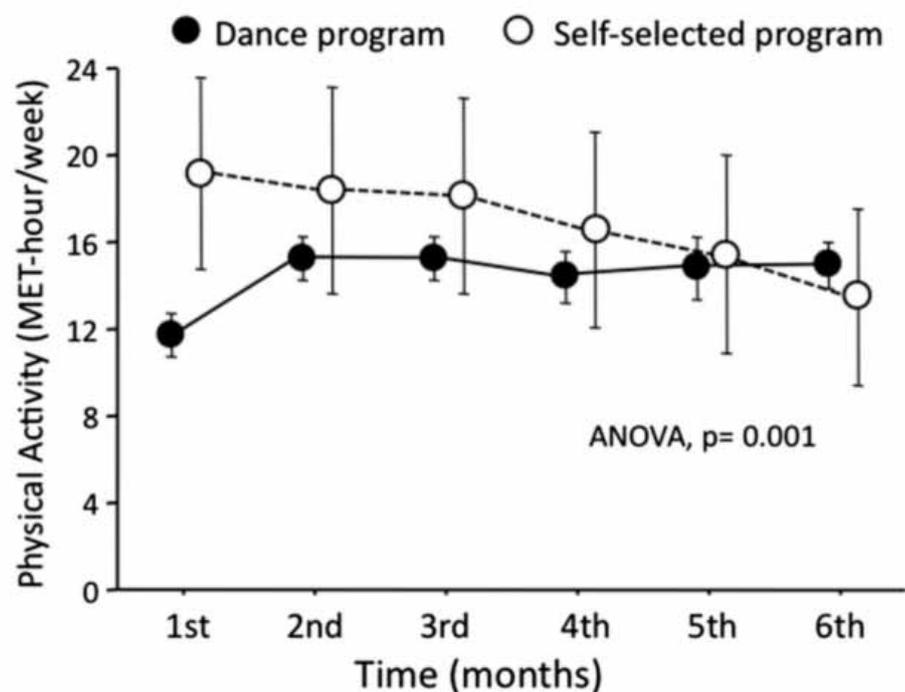
2.2.1. Facteurs de risque

La danse aérobique a montré des effets favorables sur le poids (17), les taux de LDL-C et de triglycérides et sur la tension artérielle systolique et diastolique (18, 19, 20). De

ce point de vue, on pourrait croire que la danse s'assimile à n'importe quelles autres activités physiques. Mais ce n'est pas tout à fait exact ! Ainsi par exemple, dans une récente étude chez des patients diabétiques obèses (21), le programme par séances de danse s'accompagnait d'une réduction plus importante du tour de taille et de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) et d'une amélioration des critères de fitness comparativement à un programme plus conventionnel d'activité physique. L'explication se trouve sans doute dans une meilleure adhérence au programme et d'une constance mieux maintenue dans les dépenses énergétiques (Figure 2).

Figure 2

Évolution temporelle des dépenses énergétiques liées à l'activité de sujets inscrits dans le programme de danse (cercles noirs) ou dans le programme conventionnel d'activité physique (cercles blancs). (Adapté de Mangeri F et al. A standard ballroom and Latin dance program to improve fitness and adherence to physical activity in individuals with type 2 diabetes and in obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2014 Jun 22;6:74-79).



2.2.2. Etudes sur la prévention des maladies cardiovasculaires

Une récente étude a évalué l'association entre le fait de danser et la mortalité cardiovasculaire en réunissant les données des cohortes appartenant à 11 enquêtes de population réalisées de 1995 à 2007 au Royaume-Uni (22) dans lesquelles était collectée une information sur la participation au cours des quatre dernières semaines à des activités de marche ou de danse classées selon leur intensité (légère à modérée). Cette étude prospective d'observation chez 48390 adultes, âgés de plus de 40 ans qui n'avaient pas d'histoire de maladie cardiovasculaire lors de leur recrutement, a montré que la danse et la marche d'intensité modérée (mais pas celle d'intensité plus légère) étaient inversement associées à la mortalité cardiovasculaire. Cette association restait très significative même après ajustement pour l'âge, le sexe, le tabagisme, l'alcool, le IMC, les maladies chroniques, le stress psychosocial. Pour la même intensité (modérée), la réduction du risque de mortalité cardiovasculaire était, semble-t-il, plus grande pour la danse (- 46%) que pour la marche (- 33%). Comme hypothèse pour expliquer cette supériorité de la danse sur la marche, les auteurs évoquaient le caractère social, plaisant et diversifiant de la danse avec peut-être de ce fait un effet plus marqué sur le stress (23) comme le suggérait d'ailleurs le meilleur

score mesurant la détresse psychosociale (*General Health Questionnaire scores*), des « danseurs ». Une autre explication est que certaines danses miment en terme d'activité physique un entraînement de type « fractionné » (également dits « Cardio »; voir ci-dessus). Enfin, Il est possible que la danse confère plus de bénéfices en raison d'une adhésion prolongée en comparaison des cycles bien connus d'initiation et d'abandon rapportés avec la plupart des sports (24) (voir aussi plus bas).

2.2.3. Autres applications en cardiologie

Une autre application est d'envisager la danse dans les programmes de réadaptation cardiaque. Une méta-analyse (25) sur plusieurs études montrait en effet que, comparée aux contrôles (sans intervention), la danse améliorerait le Pic de VO₂ et le score QVLS (qualité de vie liée à la santé) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique de la même manière que des séances conventionnelles d'exercices et sans effets indésirables. Une étude plus récente démontrait aussi les effets bénéfiques d'un programme d'entraînement composé de danses traditionnelles grecques sur la fonction de membre inférieur (capacité de saut d'obstacles, force et endurance) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (26). La mise en œuvre des programmes de réadaptation cardiaque à l'aide de la danse chez les

patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique semble donc sûre et efficace.

2.3. EFFETS ARTICULAIRES ET SQUELETTIQUES

Une des excuses pour ne pas s'engager dans cette activité est souvent le manque de souplesse. Mais plutôt que de voir cela comme une limite, il faut voir la danse plutôt comme une bonne manière d'acquérir et d'entretenir en douceur sa souplesse musculo-squelettique. D'autre part, la majorité des cours de danse commencent par un échauffement incluant différents exercices d'étirement.

Certaines formes d'exercice physique, plus particulièrement celles qui soumettent les os à des chocs et donc des micro-traumatismes entraînent une consolidation ultérieure de l'os et ont donc un impact positif sur le squelette (27). Les styles de danse qui impliquent des mouvements horizontaux rapides et des mouvements verticaux intenses appartiennent à ce type d'activité. Nul besoin d'aller chercher des activités aussi intenses que le hip-hop ou le rock acrobatique, d'autres telles que le rock classique, la salsa ou le tango en font partie ! Ces danses pourraient donc aussi contribuer à la prévention de l'ostéoporose et de l'ostéopénie. Toutefois, alors que certains auteurs défendent cette idée, d'autres études rapportent que les danseuses professionnelles souffrent d'une réduction de la densité minérale osseuse et donc d'un risque accru d'ostéoporose. Les études restent finalement peu conclusives et parfois controversées (28) comme l'indique aussi une dernière méta-analyse (29).

2.4. FORCE MUSCULAIRE ET SENS DE L'ÉQUILIBRE

Sur le plan physique, la danse engage de nombreux groupes musculaires de manière dynamique et peut contribuer à renforcer la musculature (surtout les muscles des hanches et des jambes et la sangle abdominale) à condition d'atteindre un niveau d'intensité suffisante (30).

La danse mobilise aussi les compétences en matière de posture et d'équilibre. Tout ceci est particulièrement important pour les personnes plus âgées dans le cadre d'une prévention des chutes comme le suggèrent diverses études. Ainsi des séances hebdomadaires de modern jazz chez des femmes de plus de 68 ans (31, 32) amélioreraient de façon significative l'équilibre. Ceci a été confirmé dans une récente méta-analyse (33). La danse pourrait permettre d'intégrer de façon agréable les gains obtenus durant un traitement de rééducation en physiothérapie ou en ergothérapie, comme une meilleure mobilité, des réactions d'équilibre plus vives ou une meilleure posture.

2.5. COORDINATION

Danser, c'est améliorer aussi la rapidité, l'alternance des tensions et détente des muscles (mains, bras, épaules, abdomen), l'anticipation des mouvements, la précision des gestes et la maîtrise des changements de direction. La danse stimule intensément nos systèmes de coordination (34) et ceci en utilisant plusieurs de nos sens, comme la

vision, l'audition et la proprioception, plus un autre sens que tout le monde a ressenti au son de la musique : ce "besoin de bouger". On appelle « Groove », cette propriété de la musique à stimuler le corps à se mouvoir (35). La musique fait partie intégrante de la danse puisqu'elle permet aux danseurs de synchroniser leurs mouvements, mieux qu'un métronome isochrone. et de leur apporter nuance et couleur en fonction des variations en vitesse et intensité (du pianissimo au fortissimo) et des accents (« break ») de la mélodie.

L'exécution d'une chorégraphie développe une meilleure perception de notre corps en 3D. La danse, et spécialement la danse en couple, ajoute aux aspects communs des autres danses (et de toute activité physique), le défi des interactions sensorielles (toucher et regard), motrices et cognitives avec un partenaire de danse (3) (figure 1 et légende).

De ce fait, elle pourrait s'envisager dans des programmes visant à améliorer ces capacités dans diverses maladies neuromusculaires comme cela a été étudié abondamment dans la maladie de Parkinson (36) et depuis plus récemment la sclérose en plaques (37). Les dernières recommandations européennes pour la maladie de Parkinson (36) encouragent la réadaptation physique proposée pour les patients atteints de la maladie de Parkinson. Parmi les activités proposées, la danse est encouragée comme approche utile pour améliorer la mobilité fonctionnelle et l'équilibre (38). Les bénéfices de la danse dans la maladie de Parkinson ont fait l'objet de nombreuses études d'observation et de plusieurs essais cliniques randomisés. Plusieurs revues systématiques et une récente méta-analyse incluant cinq études randomisées (39, 40,41,42,43) ont résumé les effets positifs sur le handicap moteur, l'endurance, l'équilibre, la qualité de vie ainsi que sur différents scores d'évaluation (telle que l'UPDRS-II qui évalue l'état mental, comportemental, les activités de la vie quotidienne, l'examen moteur, les complications du traitement, la gravité en terme d'autonomie). La danse en couple (Figure 1) offrirait un avantage supplémentaire en ce qu'elle nécessite d'interagir avec un partenaire (44, 45).

2.6. BÉNÉFICES COGNITIFS : MÉMOIRE, CRÉATIVITÉ ET PLASTICITÉ CÉRÉBRALE

La danse met aussi en branle de nombreux processus neurocognitifs (mémoire, anticipation, créativité, ...). En faisant appel à la mémoire, à l'apprentissage et à la répétition de séquences de mouvements, la danse mobilise abondamment la plasticité cérébrale (3). C'est en développant ces capacités que le danseur apprendra de plus en plus vite à mémoriser un pas de Salsa ou de Tango et améliorera l'efficacité de ses mouvements et de ses performances. Il accroîtra également son aptitude à apprendre d'autres danses ou sa pratique de certains sports (comme cela est connu pour le football). Cependant pour bien danser, il ne suffit pas de suivre le rythme ni de connaître de mémoire quelques figures. Il est nécessaire aussi d'acquérir un certain nombre d'autres compétences telles que créativité, élégance, finesse,

délicatesse du guidage, grâce dans l'exécution, Bref tout ce qui fait un style, et qui met en jeu des fonctions cérébrales bien plus supérieures.

Toutes ces sollicitations peuvent être intéressantes chez des personnes âgées ou souffrant de maladie d'Alzheimer. Pour cette dernière, par exemple, selon une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2003 (46), danser était, parmi toutes les activités physiques, la seule associée à une diminution significative de l'incidence des démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, au même titre que la lecture, jouer à des jeux de société ou d'un instrument de musique. Des études plus récentes tendent à établir aussi la supériorité de la danse sur d'autres activités moins complexes comme la marche pour améliorer certaines fonctions cognitives (47). C'est sans doute parce que cette activité exige d'apprendre et de retenir des pas complexes qu'elle se situe au même niveau de bénéfice que d'autres activités intellectuelles.

2.7. BÉNÉFICE PSYCHOLOGIQUE

Sur le plan psychologique, elle permet aussi de réduire le stress, d'instaurer la confiance. A un niveau biochimique, elle modifie favorablement les niveaux de sérotonine et de dopamine présents dans le corps (48). Une étude écossaise (*Scottish Household Survey*) réalisée sur près de 14 000 ménages a montré en 2011 que les personnes pratiquant des activités culturelles sont plus heureuses que les autres : parmi ces activités, la danse est arrivée en tête. Le niveau de satisfaction de ceux qui la pratiquent est ainsi de plus 62 % par rapport à ceux qui ne dansent pas (49) !

Toutes ces améliorations pourraient contribuer avec les autres décrites ci-dessus à faciliter la qualité de vie de personnes souffrant de dépression, de fibromyalgie. Aujourd'hui, on parle parfois de « danse-thérapie » pour désigner une approche, utilisée notamment en psychiatrie, qui s'appuie sur le mouvement et le rythme afin d'apaiser les tensions psychologiques, diminuer le niveau d'anxiété ou soulager la douleur. Les séances de danse-thérapie se déroulent individuellement ou en groupe et les mouvements peuvent être improvisés ou non, de même que la musique n'est pas toujours présente. Cette pratique a lieu dans certains hôpitaux, établissements de soins de longue durée, centres de rééducation, milieux correctionnels...

2.8. BÉNÉFICE SOCIAL

Enfin, la danse est aussi un moyen de socialisation : elle fournit des occasions de rencontrer d'autres personnes et favorise le rapprochement et la communication entre les individus. La danse a d'ailleurs un rôle social extrêmement important, il suffit pour s'en convaincre de penser aux nombreuses cérémonies liées à la danse : que serait un mariage sans musique et sans danse ?

Un cours de danse s'intègre dans une dynamique de groupe associant de multiples interactions et incluant diverses activités périphériques à la classe telles que l'offre

de boissons pendant les pauses, les discussions avant et après la classe.

Certaines études semblent suggérer également que la participation à des activités sociales peut avoir des effets bénéfiques sur le risque de maladies chroniques comme le cancer et les maladies cardiaques (50). Certaines sociétés scientifiques recommandent d'ailleurs plus de participation sociale afin d'éviter les effets néfastes de l'isolement sur la santé (51). Il reste difficile de prouver que ces effets sont le résultat direct de l'activité sociale ou le fait de facteurs confondants qui modulent à la fois la santé et l'activité sociale (précarité, éducation, tabagisme, indice de masse corporelle, alcool, état matrimonial, diabète, sentiment de santé ou bonheur) (52). D'autant que l'influence sociale des membres du groupe peut affecter à la fois positivement certains comportements liés à la santé comme la cessation du tabagisme ou l'entretien d'un poids raisonnable (53, 54) mais aussi négativement comme parfois la consommation d'alcool.

3. ADHÉSION ÉLEVÉE

3.1. LA DANSE, UN ATOUT POUR ACCROITRE L'ADHÉSION À L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Tout est bon pour entrer dans la danse : on peut danser pour la santé comme les nombreux paragraphes tendent à le démontrer, on peut aussi danser pour séduire, pour montrer ce que l'on est capable de faire, ou tout simplement pour le plaisir que cela procure. La composante plaisir est centrale dans la danse. Bien des gens qui ont du mal à s'enthousiasmer pour un cours de gymnastique trouveront que le rythme et le côté artistique de la danse sont des arguments plus tentants.

Mais c'est surtout, le caractère social de la danse qui contribue à la bonne adhésion vis-à-vis de ce type d'activité par rapport à d'autres. Dans une étude sur les raisons de motivation à l'activité physique (55), la seule qui s'associe à la fidélité et la persistance à poursuivre l'activité était l'intérêt social de l'activité. Curieusement, quand la motivation de départ était la recherche du plaisir, l'adhésion était moindre et les personnes abandonnaient plus vite. Les autres motivations (santé, esthétique, compétition, contrôle du stress) n'avaient pas d'influence significative. Comme toujours, les besoins humains (la reconnaissance sociale est un besoin primaire comme se nourrir alors que malheureusement, il n'y a pas de « besoin inné de santé ») influencent mieux nos actions que la raison et la bonne volonté (56).

Ainsi, il semble que la danse présente un taux d'adhésion plus élevé que les autres activités physiques. Ce qui se traduit par des bénéfices souvent plus importants en comparaison de ces autres activités (24).

3.2. ÉTUDES SUR L'ADHÉSION

Dans la récente revue de Hwang PW *et al.* des 18 études d'intervention (4) chez les plus que quinquagénaires, les 6 qui examinèrent le taux de participation démontrèrent chaque fois un faible taux d'abandon. Dans l'étude SALSA (*SAving Lives Staying Active to Promote Physical Activity and Healthy Eating*), une étude pilote contrôlée randomisée chez 50 patientes obèses ayant peu d'activité physique, l'initiation d'un programme de danse latine bihebdomadaire pendant quatre semaines a contribué à augmenter l'activité physique future de façon significative (57). Dans une autre étude, chez des patients diabétiques obèses (21) sur les deux programmes testés d'activité physique (l'un comprenant des séances de danse, l'autre des activités classiques), le premier programme s'accompagnait d'une adhésion plus importante à 6 mois et d'un maintien plus constant des dépenses énergétiques liées à l'activité (Figure 2) avec, à l'issue, de meilleurs résultats sur le tour de taille et l'HbA1c.

4. INCONVÉNIENTS ET CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont rares, si ce n'est qu'il faut avoir un bon état cardio-vasculaire et locomoteur. Les cours s'effectuent par groupes de niveau, chacun avance donc à son rythme. Comme toute activité physique, la danse, lorsqu'elle est pratiquée à haute dose, peut engendrer des pathologies : tendinites, déchirures musculaires, sciatiques, entorses, ...

Le choix de la danse et son intensité devra s'adapter selon la condition physique. Il faut éviter d'atteindre un niveau de fatigue trop élevé; la danse deviendrait alors contre-productive. Pour les personnes plus âgées ou physiquement plus fragiles qui ont un risque de chute relativement plus élevé, il est important que la danse soit pratiquée dans un environnement sécuritaire. Il est aussi nécessaire de réévaluer régulièrement les capacités de la personne afin d'ajuster le niveau de difficulté de l'activité.

5. COMMENT APPRENDRE À DANSER ?

Personne n'a « deux pieds gauches », et cela vaut pour la danse. L'expérience des professeurs de danse pousse à penser que tout le monde peut devenir danseur, et ce, quelles que soient ses prédispositions pour la danse. Si certains auront plus de facilités que d'autres, c'est en répétant les techniques apprises, que l'on commence à appréhender la danse quelle qu'elle soit.

Même s'il n'y a pas besoin d'être un professionnel pour se laisser aller à se mouvoir au « groove » (voir plus haut), suivre des cours est le meilleur moyen de progresser dans cette activité, d'y voir augmenter son intérêt et surtout de la poursuivre. C'est aussi une garantie d'éviter les blessures. Ainsi, dès les premiers cours, l'accent est mis sur la position et la posture. La durée d'une séance devrait s'approcher de 60 minutes, ou même 90 minutes et la fréquence des séances devrait idéalement être de deux à trois fois par semaine, pour se voir évoluer rapidement,

mais des résultats sont possibles lorsqu'elle n'est pratiquée qu'une fois par semaine. Pour en tirer un bénéfice au niveau santé, il est donc recommandé que la durée totale soit de plus de 10 semaines, période durant laquelle le niveau de difficulté devrait être adapté graduellement. L'excuse souvent employée d'un manque de temps est fort discutable quand on sait qu'en moyenne, un adulte passe trois heures par jour devant la télévision. Il n'est donc pas impossible de consacrer un peu de ce temps pour faire de la danse, qui prodigue en découverte et aventure bien plus que la télévision.

6. QUEL TYPE DE DANSE ?

Un des grands avantages de la danse comme exercice physique, c'est sa grande variété. Il existe des centaines de danses. Entre le rock et le tango, la salsa et les claquettes, la valse et le flamenco, on peut dire qu'il existe un style qui convient à chacun. Chaque danse met l'accent sur différents types de mouvements et compétences à des degrés divers, chacune apportant ses bénéfices spécifiques sur la santé (tableau 1). Parmi les danses à la mode, la salsa combine pas mal d'avantages (58).

Dans le choix du style, l'aptitude physique doit être prise en compte : le rock ou la salsa nécessitent une bonne condition physique dès le début tandis que les danses plus lentes, comme la valse et la bachata sont plus posées et conviennent mieux aux pratiquants plus âgés. Le temps pour maîtriser telle ou telle danse varie aussi selon le style : les danses en ligne comportent des suites de pas relativement simples, faciles à apprendre tandis que la salsa, le rock et certaines danses de salon, au contraire, ne seront maîtrisées qu'après des années de pratique.

7. CONCLUSIONS

La danse offre de nombreux bénéfices d'ordre musculaire, articulaire, métabolique, cardio-pulmonaire, cardio-vasculaire, psychologique et social. De nombreuses études ont déjà bien établi ses effets positifs dans la prévention et le traitement de certaines maladies. De plus, elles ont montré aussi l'absence d'effets indésirables. Elle peut donc s'intégrer de manière attrayante au programme visant à prévenir ou améliorer la qualité de vie des malades.

Ainsi, elle peut être une option intéressante d'activité physique permettant l'amélioration des conditions cardio-métaboliques, la prévention cardio-vasculaire et la réadaptation cardiaque. En mettant en jeu de nombreuses compétences neurocognitives tels que coordination, équilibre, mémoire et plasticité cérébrale, elle pourrait s'intégrer à des stratégies de prévention des chutes de personnes âgées et d'amélioration de certaines maladies neurodégénératives, tels que la maladie de Parkinson, sclérose en plaques et maladie d'Alzheimer. Elle offre de plus une dimension sociale et psychologique non négligeable, lui conférant une place dans la prise en charge de certaines maladies psychiatriques telle que la dépression. Enfin, son caractère social est l'un de ses atouts pour garantir la meilleure adhésion de ses participants

à un programme d'activité physique, et ce faisant ses bénéfiques.

Sans doute, les recherches futures sur la danse devraient s'astreindre à plus de cohérence en matière de paramètres mesurés et de styles de danse examinés. Vu la large gamme de styles qu'offre cette activité, il est important de mieux préciser les bénéfiques et inconvénients de chacune. Plus particulièrement, étant donné ses multiples aspects additionnels d'interaction et de plaisirs partagés, l'effet de la danse en couple sur le bien-être des partenaires mériterait certainement d'être approfondi.

Actuellement, la danse fait déjà l'objet de nombreuses recommandations dans le monde, tant au sein de sociétés scientifiques, qu'au sein d'associations de patients comme l'Association des Retraités Américains (59) qui encourage la pratique de cette activité pour prévenir bon nombre de problèmes liés aux maladies ou à l'âge. L'association belge des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (60), encourage aussi sa pratique dans la lutte contre les

maladies cardiovasculaires. Des programmes se sont mis en place aussi dans certains pays ou communautés (61, 62, 63), plus souvent d'ailleurs de culture latine ou afro-américaine, pour promouvoir la danse comme moyen de santé chez les femmes post-ménopausées ou des personnes plus âgées. A notre connaissance, de tels programmes n'existent pas encore chez nous à l'échelle nationale, mais de nombreuses initiatives locales se développent pour promouvoir la danse. Comme c'est le cas avec les fêtes de la danse qui se déroulent en Wallonie en septembre durant 7 jours (64).

Cette conclusion dépasse largement la danse et les personnes âgées car de nombreuses études ont montré depuis longtemps que de manière générale, l'intégration d'activités artistiques (comme la danse mais aussi la musique, le chant, l'écriture, le théâtre, la poésie...) au sein des stratégies préventives ou curatives permettait souvent d'améliorer le bien-être du patient ainsi que sa relation avec son médecin (65, 66).

RÉFÉRENCES

- 1 Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, *et al*; Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee; Lancet Sedentary Behaviour Working Group. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016 (in print Jul 27).
- 2 Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, *et al*. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354: (In print, Aug 9).
- 3 Andersen, Lars Bo, Di Pietro L. Update on the global pandemic of physical inactivity. *The Lancet*, Volume 0, Issue 0, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30960-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30960-6).
- 4 Hwang PW, Braun KL. The Effectiveness of Dance Interventions to Improve Older Adults' Health: A Systematic Literature Review. *Altern Ther Health Med* 2015;21(5):64-70.
- 5 Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, *et al*. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011 Aug;43(8):1575-81.
- 6 Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;13(8):555-65.
- 7 <https://www.youtube.com/watch?v=Wqr3GcP-wAk>
- 8 <https://www.youtube.com/watch?v=NTdLRkog19s>
- 9 https://www.youtube.com/watch?v=BTIHZ_H9HAQ
- 10 https://www.youtube.com/watch?v=BTIHZ_H9HAQ
- 11 <https://www.youtube.com/watch?v=Kjga4gMs2oM>
- 12 Babraj J, Vollaard N, Keast C, Guppy F, Cottrell G, Timmons J. «Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males». *BMC Endocrine Disorders* 9 (3). *BMC Endocr Disord* 2009 Jan 28;9:3.
- 13 Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. «Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism». *Metab Clin Exp* 1994; 43 (7): 814-8.
- 14 Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, *et al*. «Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max». *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28 (10): 1327-30.
- 15 Kokkinos P, Myers J. Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation* 2010;122(16):1637-1648.
- 16 Di Blasio A, De Sanctis M, Gallina S, Ripari P. Are physiological characteristics of Caribbean dance useful for health? *J Sports Med Phys Fitness* 2009 Mar;49(1):30-4.
- 17 Shimamoto H, Adachi Y, Takahashi M, Tanaka K. Low impact aerobic dance as a useful exercise mode for reducing body mass in mildly obese middle-aged women. *Appl Human Sci* 1998 May;17(3):109-14.
- 18 Maruf FA, Akinpelu AO, Salako BL. A randomized controlled trial of the effects of aerobic dance training on blood lipids among individuals with hypertension on a thiazide. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014 Dec;21(4):275-83.
- 19 Nanney MS. A programme of culturally tailored dance plus an intervention to reduce screen media use does not reduce BMI over 2 years compared with health education in preadolescent low-in-

- come African American girls but does reduce depressive symptoms and lipid levels. *Evid Based Med* 2011 Jun;16(3):84-5.
- 20 Robinson TN, Matheson DM, Kraemer HC, Wilson DM, Obarzanek E, Thompson NS, *et al.* A randomized controlled trial of culturally tailored dance and reducing screen time to prevent weight gain in low-income African American girls: Stanford GEMS. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010 Nov;164(11):995-1004.
 - 21 Mangeri F, Montesi L, Forlani G, Dalle Grave R, Marchesini G. A standard ballroom and Latin dance program to improve fitness and adherence to physical activity in individuals with type 2 diabetes and in obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2014 Jun 22;6:74-79.
 - 22 Merom D, Ding D, Stamatakis E. Dancing Participation and Cardiovascular Disease Mortality: A Pooled Analysis of 11 Population-Based British Cohorts. *Am J Prev Med* 2016 Jun;50(6):756-60.
 - 23 Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosom Med* 2012;74(9):896-903.
 - 24 Dishman RK. Overview. In: *Dishman RK, ed, Exercise Adherence: Its Impact on Public Health*. Champaign: Human Kinetics Books ; 1988:1-7.
 - 25 Gomes Neto M, Menezes MA, Oliveira Carvalho V. Dance therapy in patients with chronic heart failure: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2014 Dec;28(12):1172-9.
 - 26 Vordos Z, Kouidi E, Mavrovouniotis F, Metaxas T, Dimitros E, Kaltsatou A, Deligiannis A. Impact of traditional Greek dancing on jumping ability, muscular strength and lower limb endurance in cardiac rehabilitation programmes. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016 Apr 14. pii: 1474515116636980. (in print)
 - 27 Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005 ; 35(9) ; pages 779-830.
 - 28 Yang LC, Lan Y, Hu J, Yang YH, Zhang Q, Huang ZW, Piao JH. Relatively high bone mineral density in Chinese adolescent dancers despite lower energy intake and menstrual disorder. *Biomed Environ Sci* 2010 Apr;23(2):130-6.
 - 29 Amorim T, Wyon M, Maia J, Machado JC, Marques F, Metsios GS, *et al.* Prevalence of low bone mineral density in female dancers. *Sports Med* 2015 Feb;45(2):257-68. doi: 10.1007/s40279-014-0268-5.
 - 30 Williford HN, Scharff-Olson M, Blessing DL. The physiological effects of aerobic dance. A review. *Sports Med* 1989 Dec;8(6):335-45. Williford HN1, Scharff-Olson M, Blessing DL.
 - 31 Alpert PT, Miller SK, Wallmann H, Havey R, Cross C, Chevalia T, *et al.* The effect of modified jazz dance on balance, cognition, and mood in older adults. *J Am Acad Nurse Pract* 2009 Feb;21(2):108-15.
 - 32 Wallmann HW, Gillis CB, Alpert PT, Miller SK. The effect of a senior jazz dance class on static balance in healthy women over 50 years of age: a pilot study. *Biol Res Nurs* 2009 Jan;10(3):257-66.
 - 33 Fernández-Argüelles EL, Rodríguez-Mansilla J, Antunez LE, Garrido-Ardila EM, Muñoz RP. Effects of dancing on the risk of falling related factors of healthy older adults: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2015 Jan-Feb;60(1):1-8.
 - 34 Bläsing B, Calvo-Merino B, Cross ES, Jola C, Honisch J, Stevens CJ. Neurocognitive control in dance perception and performance. *Acta Psychol (Amst)* 2012 Feb;139(2):300-8.
 - 35 Janata P, Tomic ST, Haberman JM. Sensorimotor coupling in music and the psychology of the groove. *J Exp Psychol Gen* 2012 ; 141, 54-75. doi: 10.1037/a0024208.
 - 36 Keus SHJ, Munneke M, Graziano M, Paltamaa J, Pelosin E, Domingos J, *et al.* (2014). European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease. KNGF/ParkinsonNet.
 - 37 Mandelbaum R, Triche EW, Fasoli SE, Lo AC. Pilot Study: examining the effects and tolerability of structured dance intervention for individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2016;38(3):218-22.
 - 38 de Dreu MJ, Kwakkel G, van Wegen EE. Partnered Dancing to Improve Mobility for People With Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2015 Dec 11;9:444.
 - 39 Šumec R, Filip P, Sheardová K, Bareš M. Psychological Benefits of Nonpharmacological Methods Aimed for Improving Balance in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Behav Neurol* 2015;2015:620674.
 - 40 Shanahan J, Morris ME, Bhriain ON, Saunders J, Clifford AM. Dance for people with Parkinson disease: what is the evidence telling us? *Arch Phys Med Rehabil* 2015a; 96, 141-153.
 - 41 de Dreu MJ, van der Wilk ASD, Poppe E, Kwakkel G, van Wegen EEH. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat. Disord* 2012; 18, S114-S119.
 - 42 de Dreu MJ, Kwakkel G, van Wegen EEH. *Rhythmic Auditory Stimulation (RAS) in gait rehabilitation for patients with Parkinson's disease: a research perspective, in Neurologic Music Therapy*. 2014, Vol. 1, ed Thaut M. H., editor. (Oxford: Oxford University Press;), 69-93.
 - 43 Sharp K, Hewitt J. Dance as an intervention for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;. 47, 445-456.
 - 44 de Dreu MJ, Kwakkel G, van Wegen EE. Partnered Dancing to Improve Mobility for People With Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2015 Dec 11;9:444.
 - 45 Hackney ME, Earhart GM. Recommendations for implementing Tango classes for persons with Parkinson disease. *Am J Dance Ther* 2010; 32, 41-52.
 - 46 Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, *et al.* Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003 Jun 19;348(25):2508-16.
 - 47 Merom D, Grunseit A, Eramudugolla R, Jefferis B, McNeill J, Anstey KJ. Cognitive Benefits of Social Dancing and Walking in Old Age: The Dancing Mind Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016 Feb 22;8:26
 - 48 Jeong YJ, Hong SC, Lee MS, Park MC, Kim YK, Suh CM. Dance movement therapy improves emotional responses and modulates neurohormones in adolescents with mild depression. *Int J Neurosci* 2005 Dec;115(12):1711-20.

RÉFÉRENCES

- 49 <http://www.bbc.com/news/uk-scotland-23755458>
- 50 Choi M, Mesa-Frias M, Nuesch E, Hargreaves J, Prieto-Merino D, Bowling A, *et al.* Social capital, mortality, cardiovascular events and cancer: a systematic review of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2014 Dec;43(6):1895-920.
- 51 Department of Health. Public health outcomes framework for England 2013 to 2016: Department of Health. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216159/dh_132362.pdf
- 52 Floud S, Balkwill A, Canoy D, Reeves GK, Green J, Beral V, Cairns BJ; Million Women Study Collaborators. Social participation and coronary heart disease risk in a large prospective study of UK women. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Jun;23(9):995-1002.
- 53 Giordano GN, Lindstrom M. The impact of social capital on changes in smoking behaviour: A longitudinal cohort study. *Eur J Public Health* 2011; 21: 347-354.
- 54 Kouvonen A, Swift JA, Stafford M, *et al.* Social participation and maintaining recommended waist circumference: Prospective evidence from the English Longitudinal Study of Aging. *J Aging Health* 2012; 24: 250-268.
- 55 Rosa JP, de Souza AA, de Lima GH, Rodrigues DF, de Aquino Lemos V, da Silva Alves E, *et al.* Motivational and evolutionary aspects of a physical exercise training program: a longitudinal study. *Front Psychol* 2015 May 18;6:648.
- 56 Descamps OS. La « liberté », concept essentiel de la médecine préventive et de la promotion de la santé. A la manière de Baruch Spinoza. *Louvain Med* 2010; 129 (2): 83-94.
- 57 Rebecca E. Lee, Scherezade K. Mama, Ashley Medina, Raul Orlando Edwards and Lorna McNeill.
- SALSA : SAVING Lives Staying Active to Promote Physical Activity and Healthy Eating. *J Obes* 2011; 2011: 1-7.
- 58 Jauregui-Ulloa EE. Assessment of a latin dance session on heart rate and the total amount of steps, a preliminary study. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2007;39(5, supplement):p. S198.
- 59 Let's Dance to Health – Getting Motivated, 14 février 2005, AARP Newsletter.
- 60 www.belchol.be
- 61 Marquez DX, Bustamante EE, Aguiñaga S, Hernandez R. BAILAMOS: Development, Pilot Testing, and Future Directions of a Latin Dance Program for Older Latinos. *Health Educ Behav* 2015 Oct;42(5):604-10.
- 62 Serrano-Guzmán M, Aguilar-Ferrándiz ME, Valenza CM, Ocaña-Peinado FM, Valenza-Demet G, Villaverde-Gutiérrez C. Effectiveness of a flamenco and sevillanas program to enhance mobility, balance, physical activity, blood pressure, body mass, and quality of life in postmenopausal women living in the community in Spain: a randomized clinical trial. *Menopause* 2016 Jul 18. In press.
- 63 Lukach AJ, Jedrzejewski MK, Grove GA, Mechanic-Hamilton DJ, Williams SS, Wollam ME, Erickson KI. Rhythm experience and Africana culture trial (REACT!): A culturally salient intervention to promote neurocognitive health, mood, and well-being in older African Americans. *Contemp Clin Trials* 2016 May;48:41-5.
- 64 <http://www.fetedeladanse.org/>
- 65 Descamps OS. « *Ethique du quotidien : soigner le dialogue en prévention (cardiovasculaire)* ». Book Editor : Éditions Seli Arslan. 2015
- 66 Hajar R. Art and Healing. *Heart Views* 2015 Jul-Sep;16(3):116-7.

AFFILIATIONS

- 1 Département de Médecine Interne, Centres Hospitaliers Jolimont et Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc
- 2 Département de Gastroentérologie, Hôpitaux Iris Sud - Site Joseph Bracops
- 3 Département des Neurosciences, CHIREC - Site de Braine-l'Alleud/Waterloo
- 4 Département de Gynécologie-Obstétrique, Centres Hospitaliers Jolimont
- 5 Directeur de l'Ecole de Danse Latino et du Ballet Sonqonina, Court Saint-Etienne

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Département de Médecine Interne
Hôpital de Jolimont, Rue Ferrer 159,
B-7100 Haine Saint Paul, Belgium
olivier.descamps@jolimont.be

Service de Cardiologie,
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgium
olivier.descamps@uclouvain.be

Prophylaxie en cas d'exposition non professionnelle au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : état de la question

Jean-Cyr Yombi

Prophylaxis after non-professional exposure to human immunodeficiency virus (HIV): state of the art

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) remains a public health concern worldwide. Young adults are the most commonly affected by the pandemic, 40% of new cases involving persons aged between 15 to 24 years. This age group is the most -sexually active. There are four opportunities for HIV prevention. Post-exposure prophylaxis (PEP) by administering anti-retroviral treatment is a prevention tool in a post-coital setting for exposed patients. The probability of HIV transmission depends on the type of exposure, infectivity level of the source, and susceptibility of the person exposed. The risk for a person to acquire HIV following an exposure incident can be calculated by multiplying the risk that the source person is HIV positive by the risk associated with a particular exposure. Prophylaxis is recommended when the risk of transmission is greater than 1/1000, and prophylaxis should be considered when the risk is between 1/1000 and 1/10 000. When this risk is less than 1/10 000, prophylaxis is not recommended. The most recent guidelines recommend administering two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) associated with either an integrase inhibitor (INI) or a boosted protease inhibitor (PI / r). The treatment should be initiated as soon as possible after exposure, preferably within 24 h, but can be considered up to 72 h. The duration the treatment is 28 days; HIV status should be performed on Day 0 and at 8 weeks with a 4th generation blood test. Lastly, during follow-up, counseling on HIV prevention should be provided.

KEY WORDS

human immunodeficiency virus (HIV), prophylaxis, non-professional post-exposure prophylaxis (nPEP)

L'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) demeure un problème de santé publique dans le monde. Les jeunes adultes sont ceux qui paient le tribut le plus lourd à l'épidémie du VIH, 40% de nouveaux cas sont recensés dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans, c'est-à-dire celle la plus sexuellement active. Il existe quatre opportunités de prévention de l'infection par le VIH. La prophylaxie post-exposition (PEP) par l'administration d'un traitement anti-rétroviral se situe dans la phase de prévention chez les patients exposés en situation post-coïtale. La probabilité de transmission du VIH dépend du type d'exposition, de l'état d'infectivité de la source, de la susceptibilité de la personne ayant été exposée. Le risque pour un individu d'acquérir le VIH après un accident d'exposition peut être calculé en multipliant le risque que la personne source soit VIH positive par le risque lié à l'exposition. La prophylaxie est recommandée lorsque le risque de transmission est supérieur à 1/1000 et est à considérer lorsque le risque est compris entre 1/1000 et 1/10 000. Lorsque le risque de transmission est inférieur à 1/10 000, la prophylaxie n'est pas recommandée. La plupart des lignes de conduites récentes recommandent 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) associés soit à un inhibiteur de l'intégrase (INI), soit un inhibiteur de protéase boosté par le Ritonavir (IP/r). Le traitement est initié idéalement 24h et au plus tard 72h post-exposition et dure 28 jours. Un contrôle de sérologie VIH est réalisé à huit semaines avec un test sanguin de 4ème génération. Enfin lors du suivi des conseils sur les moyens de prévention du VIH seront prodigués.

Que nous apporte cet article ?

Il propose une synthèse claire des dernières recommandations internationales concernant la prophylaxie post-exposition HIV. Il donne des pistes pour améliorer la prise en charge des patients au niveau belge.

What does this article bring up for us?

This article provides a clear summary of the recent international guidelines on nPEP and is meant to help us better take in charge Belgian patients.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) reste un problème de santé publique dans le monde. Onusida estime que depuis l'année 2000, 38.1 millions de personnes vivent avec le VIH et 25.3 millions de personnes sont décédées de sida (1). En 2014, on dénombrait 36.9 millions de personnes infectées par le VIH et 1.2 millions de décès liés au sida (1). En 2014 également, 2 millions de personnes ont été nouvellement infectées dans le monde contre 3.1 millions en 2000 (1). Les jeunes adultes sont ceux qui paient le tribut le plus lourd à l'épidémie du VIH, 40% de nouveaux cas sont répertoriés dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans, la plus sexuellement active. En Belgique, en 2014, 1039 infections par le VIH ont été diagnostiquées ce qui correspond à 94 nouveaux diagnostics par million d'habitant ou encore à 2.8 nouveaux diagnostics par jour en moyenne (2). Le nombre d'infections diagnostiquées en 2014 est en recul de 8% par rapport à l'année 2013. Il faut signaler que l'épidémie est concentrée essentiellement dans deux populations : les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), principalement de nationalité belge et européenne, et les personnes qui ont contracté le virus via des rapports hétérosexuels et provenant principalement des pays d'Afrique subsaharienne (1).

Face à la pandémie mondiale, il est urgent que tous les moyens de prévention soient mis en œuvre pour pouvoir lutter efficacement contre le VIH. Il existe quatre opportunités de prévention dans le cadre du VIH (tableau 1), chez les patients non exposés, chez les patients exposés en situation pré-coïtale ou coïtale, chez les patients exposés en position post-coïtale et chez les patients infectés (3). La prophylaxie post-exposition (PEP) par l'administration d'un traitement anti-rétroviral se situe dans la phase de prévention chez les patients exposés en situation post-coïtale. Les accidents d'exposition sont de deux types : les accidents dits professionnels qui

peuvent être percutanés ou cutanéomuqueux et les accidents non professionnels qui sont sexuels y compris les viols et comprenant également les accidents avec des aiguilles abandonnées dans la communauté, le partage de seringues et les morsures humaines. Quand il s'agit d'accidents dits professionnels, on parle de PEP et quand il s'agit d'accidents non professionnels, on parle de non-PEP ou nPEP. Il est important de savoir que des études de pathogenèse montrent qu'il existe une fenêtre d'opportunité pour éviter une contamination par l'infection au VIH en inhibant la réplication virale après une exposition. On sait qu'une fois que le VIH a traversé la barrière muqueuse, cela peut prendre entre 48 et 72 heures avant que le virus du VIH ne soit détecté au niveau régional, particulièrement au niveau ganglionnaire, et plus de 5 jours avant qu'il ne soit détecté au niveau sanguin (4-5). Dans les modèles animaux, l'initiation d'un traitement anti-rétroviral (TAR) a montré qu'il était possible de réduire la dissémination et la réplication du virus dans tous les compartiments tissulaires s'il est initié très précocement après l'inoculation (4-5). A la lumière de nouvelles recommandations anglaises et américaines (UK et CDC) nous allons dans cet article nous concentrer essentiellement sur la prophylaxie post-exposition après accidents non professionnels (nPEP), nous allons discuter du rationnel qui soutient cette prophylaxie, des facteurs de risque, de l'évaluation du risque de contamination, de l'indication de traitement, des schémas de traitements anti-rétroviraux à administrer, du suivi du patient. Nous allons également insister sur l'évaluation et la prise en charge des autres infections sexuellement transmissibles pouvant survenir lors de la prise de risque et nous terminerons par les perspectives.

Tableau 1

Période	Pré-exposition	Exposition (précoïtale et coïtale)	Exposition Post coïtale	Infection
stratégies	Condom, circoncision Mode de vie	Vaccin Microbicides topiques PrEP	Vaccin PEP	Traitement antirétroviral
durée	Plusieurs années	Année	72 H-28jours	Plusieurs années

PrEP : prophylaxie pré-exposition, PEP : prophylaxie post-exposition

ÉVIDENCES SCIENTIFIQUES SUR LESQUELLES SE BASENT LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

Les évidences des possibles bénéfices de la prophylaxie post-exposition après accidents non professionnels (nPEP) sont issues des études animales, de la transmission mère-enfant, de quelques études de la prophylaxie post-exposition après accidents professionnels et de certaines études observationnelles dans le cadre d'accidents non professionnels.

LES ÉTUDES ANIMALES

Les études animales suggèrent que la prophylaxie post-exposition pourrait potentiellement être efficace (6). Ceci va dépendre du temps d'initiation et de la durée d'administration du traitement (6). Un bémol à ces études est qu'elles ne sont pas standardisées et utilisent différents rétrovirus ainsi que différentes tailles d'inoculum et modes d'administration des ARV. C'est ce qui expliquerait leur hétérogénéité. Cependant, nous pouvons aborder deux études qui démontrent l'efficacité de l'administration du ténofovir en sous-cutané chez un modèle de macaque après injection intraveineuse du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) (7) ou d'une inoculation intra-vaginale du VIH-2 (8). Ces études montrent que l'efficacité de la prophylaxie a été maximale quand elle était administrée dans les 24 à 36 heures et continuée pour une durée de 28 jours. Plus récemment, des études animales ont démontré l'efficacité d'une administration intermittente en prophylaxie pré-exposition et en prophylaxie post-exposition du ténofovir associé à l'emtricitabine en oral chez des macaques après une inoculation intra-rectale. La protection maximale était atteinte lorsque la première dose avait été administrée 22 heures à 7 jours avant l'exposition et la seconde dose 2 heures après l'exposition (9).

LES ÉTUDES HUMAINES

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour déterminer l'efficacité de la prophylaxie post-exposition en cas d'accidents non professionnels et il n'y en aura certainement pas du fait des problèmes éthiques que cela pose et de la difficulté de pouvoir recruter un nombre suffisant de patients pour avoir une certaine puissance. Cependant, on peut se baser sur des données provenant d'une étude cas-contrôle rétrospective chez des professionnels de la santé qui ont été exposés de façon accidentelle au VIH et qui a montré que 28 jours de traitement à base de Zidovudine entraînait une réduction du risque de l'ordre de 80% (0.2 OR- IC à 95 % 0.06 à 0.52%) (10). On dispose également des données provenant de la transmission mère-enfant ou dans un sous-groupe de femmes dans l'étude ACTG 076 qui n'avait pas reçu la Zidovudine avant l'accouchement mais chez lesquelles le nouveau-né a reçu 6 semaines de Zidovudine initié dans les 48 heures après l'accouchement avaient un effet protecteur (11-12). Enfin, lors d'exposition sexuelle

au VIH, deux études observationnelles de prophylaxie post-exposition ont été réalisées au Brésil : une chez des HSH et une autre chez des femmes après une agression sexuelle ont démontré peu de séroconversion chez les patients recevant cette prophylaxie par comparaison à ceux qui ne recevaient pas de prophylaxie (13). Il faut cependant signaler qu'aucune de ces études n'avait la puissance requise pour détecter une différence au niveau de l'incidence du VIH.

RISQUES DE TRANSMISSION DU VIH

La probabilité de transmission du VIH dépend du type d'exposition, de l'état d'infectivité de la source, de la susceptibilité de la personne ayant été exposée et lorsque les patients sont exposés plusieurs fois durant 72 heures, la possibilité d'un effet cumulatif doit être discuté (14-16).

Le tableau 2 résume le risque de transmission du VIH lors d'un accident d'exposition avec un patient VIH positif qui n'est pas sous traitement anti-rétroviral (TAR). Ces risques ont été estimés à partir des études de cohortes et des études de modélisation. Le risque pour un individu d'acquérir le VIH après un accident d'exposition peut être calculé en multipliant le risque que la personne source soit VIH positive par le risque lié à l'exposition. La formule suivante peut être appliquée :

Tableau 2 Estimation du risque d'acquisition du VIH par acte chez un patient VIH positif non traité (réf 14-16)

Type d'exposition	Estimation du risque par exposition
Rapport anal réceptif	1/ 90
- avec éjaculation	1/65
- sans éjaculation	1/175
Rapport anal insertif	1/666
- avec circoncision	1/161
- sans circoncision	1/909
Rapport vaginal réceptif	1/1000
Rapport vaginal insertif	1/1219
Eclaboussure de sperme dans les yeux	<1/10000
Rapport oral réceptif (faire une fellation)	<1/10000
Rapport oral insertif (recevoir une fellation)	<1/10000
Transfusion sanguine (une unité)	1/1
Piqûre aiguille (percutanée)	1/333
Partage de seringue	1/149
Morsure humaine	<1/10000

Risque de transmission du VIH = risque que la source soit HIV positive x par le risque par exposition.

D'autre part certains facteurs peuvent augmenter le risque de transmission du VIH et doivent être considérés lors de la discussion en consultation avec le patient en vue de débiter une prophylaxie post-exposition. Les facteurs augmentant le risque de transmission sont les IST, les lésions génitales, les rapports sexuels pendant les règles, les saignements au cours des rapports sexuels, les traumatismes, le viol, les rapports multiples. Ces facteurs de risque sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3

Facteurs augmentant le risque de transmission du VIH

- IST
- Les lésions génitales
- Les rapports sexuels pendant les règles,
- Les saignements au cours des rapports sexuels,
- Les traumatismes,
- Le viol,
- Les rapports multiples

En résumé,

L'évaluation du risque va tenir compte du type d'exposition, du type de rapport (par exemple, présence d'un préservatif ou pas), de la source (est-elle connue VIH positive ; si elle est VIH positive, est-elle sous TAR, est-ce que sa charge virale est détectable ou indétectable sous TAR); Si la sérologie VIH de la source est inconnue, est-ce qu'elle appartient à un groupe à haut risque du VIH (homo ou bi-sexuel, utilisateur de drogue intraveineuse, prostitution); est-ce que la personne vient d'une région haute prévalence du VIH (on considère qu'une région à haute prévalence du VIH est une prévalence supérieure à 2% dans la population générale).

ÉVALUATION DE LA PERSONNE EXPOSÉE ET DE LA SOURCE

L'évaluation de la personne exposée passe par la récolte de ses antécédents médicaux, de tous ses traitements y compris ceux ne nécessitant pas une prescription médicale (les vitamines, calcium,...), l'évaluation du status vaccinal notamment pour les virus des hépatites. Un bilan biologique complet comprenant une sérologie VIH, une sérologie hépatite B (antigène HbS, anticorps

HbS et anticorps HbC), une sérologie hépatite C, une sérologie syphilis, la réalisation d'une PCR à la recherche de gonocoques et chlamydia (urines, frottis gorge et anus). Ces derniers peuvent être réalisés lors de l'évaluation du risque ou dans la semaine qui suit lors de la première consultation. Un bilan avec dosage des enzymes hépatiques, une mesure de la fonction rénale, un ionogramme et un test de grossesse s'il s'agit d'une femme.

Pour l'évaluation de la source, il faut, autant que faire se peut, avoir des données fiables. Il faut s'assurer du status VIH de la source, des sérologies hépatite B, hépatite C si possible. Si la source est connue VIH positif, prend-elle un traitement anti-rétroviral ? A-t-elle une charge virale indétectable ? et si la charge virale est détectable sous traitement anti-rétroviral (échec du traitement ?), essayer d'avoir un profil de résistances.. Le plus souvent malheureusement, le status VIH de la source est inconnu. Il faut alors se baser sur le fait que la source appartient à un groupe à haut risque d'acquisition du VIH (bisexuel, homosexuel), utilisateur de drogue intraveineuse, prostitution ou source venant d'une région à haute prévalence du VIH (prévalence supérieure à 2% de la population générale – voir tableau 4). Par la suite si possible, il faut essayer de tester la source pour déterminer son status VIH ce qui est très compliqué en pratique (14-16).

DANS QUELLE SITUATION PRESCRIRE UNE PROPHYLAXIE ?

Il faut prescrire une prophylaxie dans toutes les situations où il y a un risque significatif de transmission du VIH (14-16). Une analyse du risque/bénéfice doit être réalisée devant tout individu se présentant après une exposition avec risque de transmission du VIH et la décision d'installer une prophylaxie doit se faire au cas par cas. Celle-ci doit considérer le risque que la source soit VIH positive et considérer également le risque de transmission du virus selon le type d'exposition. Tout récemment, les recommandations anglaises (14) ont fait le point sur cette prophylaxie post-exposition non professionnelle (nPEP). Les recommandations anglaises proposent les scénarios suivants (tableau 4): la prophylaxie est recommandée lorsque le risque de transmission est supérieur à 1/1000, lorsque le risque est compris entre 1/1000 et 1/10 000, le comité recommande de considérer une prophylaxie. Dans ce cas, le comité propose que la prophylaxie ne soit prescrite que s'il y a des risques additionnels qui augmentent le risque de transmission du virus. Lorsque le risque de transmission est inférieur à 1/10 000, la prophylaxie n'est pas recommandée (14).

Deux grandes situations vont dans ce cas se présenter :

- **Premier scénario** : on se trouve en face d'un status VIH inconnu de la source. Dans ce scénario, il faut réaliser une recherche pro-active pour pouvoir établir ce status. Il a été clairement démontré que si on procédait à une recherche pro-active, on arrivait à tester la source dans 43.4% des cas et on pouvait éviter ou arrêter

Tableau 4 Indications de la prophylaxie (réf 14)

Type d'exposition	Source VIH positif avec charge virale > 50 copies/ml	Source VIH positif avec une charge virale > 50 depuis 6 mois ou plus (fournir une preuve)	Source avec VIH inconnu mais appartenant à groupe à haut risque ou provenant d'un pays à haute prévalence VIH	Source avec VIH inconnu mais appartenant à groupe à faible risque ou provenant d'un pays à faible prévalence VIH
Rapport anal réceptif	recommandée	Pas recommandée**	recommandée	Pas recommandée
Rapport anal insertif	recommandée	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Rapport vaginal réceptif	recommandée	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Rapport Vaginal insertif	Considérée*	Pas recommandée	Considérée*	Pas recommandée
Fellation avec éjaculation	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Fellation sans éjaculation	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Eclaboussure de sperme dans les yeux	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Cunnilingus	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Partage de seringue ou matériel avec du sang	recommandée	Pas recommandée	Considérée***	Pas recommandée
Morsure humaine	recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée	Pas recommandée
Piqûre avec aiguille dans la communauté abandonnée			Pas recommandée	Pas recommandée

* recommandée si facteur(s) de risque qui augmente(nt) la transmission (voir tableau2)

** si doute sur l'indéfectabilité (commencer la PEP et fournir la preuve)

*** Si prévalence élevée du VIH chez les toxicomanes dans la ville ou le pays la PEP est à recommander

une prophylaxie post-exposition dans 40.7% des cas ce qui pouvait conduire à une réduction d'au moins 31% des coûts (14,17). cette stratégie de recherche pro-active, permet l'arrêt de la prophylaxie évitant des effets secondaires inutiles et permet également de tester des populations à haut risque (18). Il est clair que si l'on n'arrive pas à établir le status de la source, si celle-ci provient d'une région à haute prévalence du VIH (prévalence supérieure à 2%), dans ce cas, la prophylaxie post-exposition sera recommandée après un rapport anal réceptif. A envisager lors d'un rapport anal insertif, vaginal réceptif et vaginal insertif. Celle-ci n'est pas de tout recommandée lors des fellations avec ou sans éjaculation.

- **Deuxième scénario** : la source est connue pour être VIH positive. Il est clair que dans ce contexte, nous devons déterminer le plus rapidement possible si le patient a une charge virale indétectable ou détectable, avoir son

profil de résistance et les antécédents historiques du traitement. Si la source a une charge virale indétectable depuis plus de six mois, c'est-à-dire une charge virale < 50 copies, une prophylaxie n'est pas recommandée. Si l'on n'a pas de preuve formelle que cette charge virale est indétectable depuis plus six mois, alors dans le cas de rapport anal réceptif, la prophylaxie sera mise en route. Si on obtient plus tard l'information que la charge virale est indétectable depuis plus de six mois, on peut arrêter la prophylaxie. Lorsque la charge virale du patient source est détectable, la prophylaxie est recommandée en cas de rapport sexuel anal réceptif, anal insertif, vaginal réceptif et vaginal insertif. La prophylaxie n'est pas recommandée en cas de fellation avec ou sans éjaculation. Le risque estimé après fellation est inférieur à 1/10 000 (14). Une étude de cohorte a démontré qu'après environ 19000 contacts oraux génitaux avec un patient connu VIH positif, il n'y a eu aucune séroconversion (19). Il y a eu quelques rares

cas de transmission du VIH en cas de rapport oral (20). La prophylaxie peut, dans certaines circonstances, être discutée si on se retrouve en présence d'une charge virale extrêmement élevée et des traumatismes ou ulcérations oro-pharyngés.

Quelques commentaires de situation à risque d'exposition

1 Le rapport anal réceptif. Une étude de cohorte australienne estime que la probabilité de transmission du VIH chez les hommes qui ont un rapport sexuel avec les hommes (HSH), lors d'un rapport non protégé anal réceptif, est de 1.43% avec éjaculation ou de 0.65% sans éjaculation. Le risque via un rapport insertif était de 0.62% chez les hommes sans circoncision et de 0.11% chez les hommes avec circoncision (21). Une méta-analyse a démontré que le risque par acte lors des rapports anaux réceptifs non protégés était de 1.4% sans différence entre les hétérosexuels et les homosexuels (22). Cette méta-analyse a également démontré qu'il y avait une grande variabilité dans le risque lors des rapports anaux et qu'il fallait tenir compte des facteurs qui augmentent le risque de transmission même chez les partenaires sous traitement anti-rétroviral (cfr tableau 2).

2 Accident avec des aiguilles abandonnées. En général, la prophylaxie n'est pas recommandée après un accident d'exposition avec une aiguille abandonnée surtout quand il est difficile de déterminer si l'aiguille a été utilisée et pour quelle raison, le status VIH de la source et l'intervalle entre l'utilisation et l'accident. On sait que lorsque l'aiguille est sèche, le VIH n'est plus viable après quelques heures. Dans les études où une petite quantité de sang était dans la seringue, on sait que le VIH n'était plus viable après 24 heures (23). Un des paramètres qui peut jouer est la prévalence du VIH chez les toxicomanes dans la ville ou le pays. Si la prévalence du VIH est très faible dans cette population de toxicomanes, cela renforce l'idée de ne pas prescrire une prophylaxie post-exposition.

3 Les morsures humaines. En général, la prophylaxie n'est pas recommandée après une morsure car le risque de transmission n'est pas connu et -est probablement extrêmement faible. Dans les quelques cas rapportés de possible transmission après une morsure, la personne qui avait mordu était à un stade avancé du VIH,(SIDA) avait une charge virale élevée et il y avait beaucoup de sang dans la cavité oro-pharyngée suite au traumatisme et la plaie de la morsure était profonde (24-25). Dans ces circonstances ou si la personne source provient d'une région à haute prévalence VIH une prophylaxie doit être discutée avec le spécialiste.

4 Le viol. Le risque de transmission du VIH est fortement augmenté en cas de traumatisme lors d'un rapport sexuel qu'il soit anal ou vaginal. Il faut donc recommander une prophylaxie dans ces situations, particulièrement si le patient vient d'une zone à haute prévalence pour le VIH ou appartient à un groupe à

risque de VIH ou est VIH positif connu. Si l'agresseur vient d'un groupe faiblement à risque, les risques et bénéfices sont discutés avec le patient.

5 Les travailleurs du sexe. Historiquement, en Europe de l'Ouest, la prévalence du VIH chez les travailleurs du sexe féminin est toujours restée basse, inférieure à 1%. Cette prévalence reste également faible en Europe Centrale où elle est d'environ 1 – 2% mais est très élevée en Europe de l'Est où elle varie entre 2.5 et 8% (26). La prévalence est également très augmentée chez les travailleurs du sexe qui s'injectent les drogues. La prévalence du VIH chez les travailleurs du sexe masculin est de l'ordre de 14% (27). Il est évident que lors d'un rapport non protégé avec un travailleur du sexe, il doit faire l'objet d'une évaluation essayer d'obtenir le plus rapidement possible le status sérologique du travailleur du sexe ; si celui-ci est négatif, il ne faut pas de prophylaxie. Si par contre, la personne a une sérologie VIH positive, si la charge virale de cette personne est prouvée indétectable depuis plus de six mois, nous ne recommandons pas de prophylaxie mais, si cette charge virale est détectable, la prophylaxie sera recommandée pour un rapport anal réceptif, anal insertif, vaginal réceptif, vaginal insertif. S'il est impossible d'obtenir le status sérologique de la personne source mais qu'elle provient d'une région où la prévalence est supérieure à 2% ou qu'il s'agit de prostituées non encadrées, venant des zones de l'Europe de l'est ou de l'Afrique subsaharienne ou qu'ils s'injectent des drogues intraveineuses, la prophylaxie est recommandée

DÉLAI D'INITIATION DE LA PROPHYLAXIE

La prophylaxie post-exposition doit être initiée le plus rapidement possible après l'accident d'exposition, préférablement dans les 24 heures, mais on peut considérer une prophylaxie jusque 72 heures. Après 72 heures, la prophylaxie n'est pas recommandée (14-16). Dans une étude récente chez les singes rhésus, le traitement anti-rétroviral a été initié au J3 après une inoculation intrarectale du virus de l'immunodéficience humaine. Ceci a permis de bloquer l'émergence du RNA-viral et du DNA-viral dans le sang périphérique, les ganglions et le tractus gastro-intestinal. Après arrêt du traitement anti-rétroviral 24 heures plus tard, tous les animaux ont montré un rebond viral (28). Cette notion supporte un maximum de 72 heures de délai pour débiter la prophylaxie post-exposition. Tous les efforts doivent être donc faits pour pouvoir initier cette prophylaxie le plus rapidement possible après l'exposition et ce avant 72 heures.

DURÉE DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

La durée de la prophylaxie post-exposition doit être de 28 jours. La durée optimale de la prophylaxie reste inconnue mais des études animales et des études cas-contrôle chez des professionnels suggèrent que l'efficacité de la PEP diminue lorsqu'elle est utilisée moins de 28 jours.

On sait également que si le patient prend un risque 48 heures avant l'arrêt de sa prophylaxie, celle-ci devra être continuée pour au moins 72 heures. Durant la prophylaxie, si le test de la source réalisé sur un test sanguin de 4^{ème} génération est négatif, la PEP peut être arrêtée.

FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITÉ DE LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

La nPEP n'est pas considérée comme efficace à 100%. On a pu démontrer des cas d'acquisition du VIH malgré la prescription d'une prophylaxie. Les facteurs qui influencent l'échec sont le délai d'initiation (> 72h), la contamination par un virus hautement résistant, la variabilité de la pénétration des antirétroviraux au niveau tissulaires particulièrement dans le tissu génital, la mauvaise ou la non observance, la durée courte de la prophylaxie (<28 jours), le mauvais choix de la prophylaxie et la multiplication des risques d'exposition au VIH.

QUELLES MÉDICATIONS UTILISER POUR LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION ?

La plupart des directives récentes (14,16) recommandent 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) + soit un inhibiteur de l'intégrase (INI) soit un inhibiteur de protéase boosté par le Ritonavir (IP/r). Le premier choix des recommandations anglaises et américaines associe le Truvada à l'Isentress (Raltegravir) ou le Tivicay (Dolutegravir). Le tableau 6 résume les différentes possibilités. Si la source a un historique de traitement avec des échecs virologiques, la prophylaxie post-exposition devra tenir compte des résistances éventuelles associées à ces échecs de traitement. La sélection des différentes molécules doit tenir compte des différents risques de toxicité et de la tolérance du

traitement. Par exemple, pour les NRTI, l'utilisation de l'Abacavir n'est pas recommandée, une hypersensibilité a été rapportée jusqu'à 8% chez des patients traités avec ce médicament. Le risque n'a cependant pas été démontré chez les patients VIH négatifs. En situation urgente on ne peut déterminer le HLAB57*O1 qui est associé à ce mécanisme d'hypersensibilité. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) ne sont pas recommandés dans le traitement prophylactique, la Nevirapine peut entraîner une hépatotoxicité de grade 3 à 4 dans 10% des cas. Des lésions de toxicité hépatique sévères ayant nécessité une transplantation ou ayant entraîné un décès ont été rapportés (14-16). L'Éfavirenz est, quant à elle, associée à des troubles du système nerveux central, et donc peu indiquée dans les conditions de stress provoquées par les accidents d'exposition au VIH. Les inhibiteurs de protéase boostés par le Ritonavir posent le problème des interactions médicamenteuses et d'une moins bonne tolérance digestive : nausées, vomissements et parfois des diarrhées sont régulièrement rapportés. Ces symptômes qui peuvent être améliorés en temps normal par des anti-diarrhéiques et des antiémétiques posent le problème des interactions par exemple pour la Domperidone. Le Kaletra, qui est une association de Lopinavir et Ritonavir, a été l'inhibiteur de protéase le plus indiqué dans les nombreuses recommandations mais sa tolérance est moins bonne que celle du Darunavir-Ritonavir ou de l'Atazanavir-Ritonavir, qui ont en plus l'avantage d'être pris 1x/j. Du fait de possibles effets secondaires, des interactions médicamenteuses, il est important de choisir un schéma toléré par le patient, nécessitant peu d'adaptations médicamenteuses et peu de surveillance biologique d'où la prescription à l'heure actuelle d'un schéma de préférence qui est le Truvada associé au Raltegravir (tableau 5). Les schémas utilisés dans la plupart des centres belges sont résumés dans le tableau 6

Tableau 5 Schémas de prophylaxie (réf 14)

Choix	NRTI	Troisième agent
Recommandé	Truvada (Emtricitabine 200mg + Tenofovir dixoproxil fumarate 245mg) 1co, 1x/j	- Isentress (Raltegravir 400 mg) 1co, 2x/j
Alternatives	Truvada (Emtricitabine 200mg + Tenofovir dixoproxil fumarate 245mg) 1co, 1x/j	- Kaletra (Lopinavir 200/ritonavir 50 mg) 2co 2x/j
	Ou	- Prezista 800 mg (Darunavir), 1co, 1x/j + Ritonavir 100 mg 1 co, 1x/j
	Combivir (Lamuvudine 150 mg + Retrovir 250 mg), 1 co, 2x /j	- Reyataz 300 mg (Atazanavir), 1co, 1x/j + Ritonavir 100 mg 1co, 1x/j - Tivicay 50 mg *(Dolutegravir) 1co, 1x/j

* Recommandé dans les guidelines du CDC (réf 16)

Tableau 6 Schéma actuellement préconisé dans la majorité des centres de références belges

NRTI	Anti-Protéase
Combivir® : 1co, 2x/j	Kaletra® : 2co, 2x/j
Ou	Ou
Truvada® : 1co/j	Reyataz® 300 mg : 1co, 1x/j
Ou	+ Norvir® : 1co, 1x/j
	Ou
	Prézista® 800 mg : 1co, 1x/j
	+ Norvir® : 1co, 1x/j

* Recommandé dans les guidelines du CDC (réf 16)

PARTICULARITÉS BELGES

En Belgique, le remboursement de la prophylaxie post-exposition fait l'objet d'une convention avec l'Institut National d'Assurance et de Maladie et d'Invalidité. C'est un arrêté royal de juin 2009 qui crée ce fond spécial de l'INAMI qui rembourse uniquement le traitement prophylactique s'il est prescrit par un hôpital où il existe un centre de référence SIDA, si l'indication respecte les recommandations nationales de prophylaxie post-exposition, s'il n'y a pas de prise en charge par une autre assurance et si toutes les autres modalités administratives sont respectées.

QUI EST COUVERT PAR LA CONVENTION INAMI ?

Toute personne quelle que soit sa nationalité, son statut d'assurabilité ou de séjour, les professionnels de la santé non couverts par une assurance ad hoc, médecin généraliste, gynécologue de ville, infirmière indépendante, dentiste et autres professionnels non couverts par une assurance ad hoc ou l'assurance de leur employeur sont couverts par la convention. Cette convention octroie une somme de 650€ par traitement. Ce montant ne couvre pas le coût du traitement recommandé par les recommandations internationales ce qui nous oblige à prescrire des schémas plus anciens et moins bien tolérés. Ces schémas ne sont plus recommandés par les recommandations internationales. Le fait que ces schémas sont moins bien supportés par les patients, l'adhérence au traitement est moins bonne. Si on veut améliorer cette compliance, il est nécessaire non seulement d'actualiser les recommandations belges (2009), cela permettrait de restreindre les indications et d'autre part revoir les schémas de traitement avec des anciennes molécules remplacées par des nouvelles mieux

tolérées mais plus chères. Ces schémas ne nécessitent pas une surveillance clinique et biologique rapprochée. On sait qu'actuellement le *follow-up* des patients bénéficiant d'une prophylaxie post-exposition complète n'est pas très élevé et oscille entre 30 et 50%.

L'ADHÉRENCE

L'adhérence est fondamentale pour pouvoir assurer une efficacité du traitement. On sait que les patients adhérents et qui complètent un traitement complet de 28 jours, que ce soit lors des prophylaxies post-exposition professionnelle ou non professionnelle est faible. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette faible adhérence: le nombre de comprimés, les effets secondaires du traitement, le stress psychologique. Après 2 ou 3 jours, lorsque le stress est un peu retombé, les personnes réévaluent le risque avec parfois plus d'objectivité et le traitement est alors arrêté. Cette adhérence est moins bonne encore chez les patients victimes d'agression sexuelle. Globalement on estime que l'adhérence au cours du traitement oscille autour de 67% (29). Cette adhérence est beaucoup plus élevée chez les patients qui ont été suivis et conseillés au cours de leur traitement. Un support psycho-social est indispensable pour accompagner les patients au cours de la prophylaxie post-exposition.

LE SUIVI DES PATIENTS APRÈS PRESCRIPTION DE LA PROPHYLAXIE

1 Le suivi clinique. Les patients doivent être revus à une consultation 48 à 72 heures plus tard pour évaluer la prise de leur prophylaxie, la tolérance de cette prophylaxie, réévaluer le risque de transmission du VIH et la discussion sur les différentes méthodes de

prévention. A cette occasion, si le patient ne supporte pas sa prophylaxie, on peut la modifier. C'est également l'occasion de réévaluer le risque ; si celui-ci est faible, la prophylaxie peut être arrêtée ou si le patient apporte des éléments montrant que la source est VIH négative ou si la source est VIH positive avec une charge virale contrôlée depuis plus de six mois, le traitement peut être arrêté.

2 Le suivi biologique. Il y a une prise de sang de base qui doit être réalisée, celle-ci comprend un hémogramme, une fonction rénale, un ionogramme, des enzymes hépatiques, les sérologies hépatite B – hépatite C ainsi que la sérologie HIV-1-et 2. A cette occasion, il faut rechercher les autres IST en fonction de la situation clinique. Ce screening peut être répété à 12 semaines post-exposition. Les études observationnelles ont montré que 16.5% des patients bénéficiant d'une prophylaxie post-exposition ont une infection sexuellement transmissible au screening de base et 4% supplémentaire auront une infection diagnostiquée deux semaines plus tard (30). Pour le chlamydia, le gonocoque, une PCR dans les urines, sur le frottis rectal et frottis de gorge doit être réalisée. Si la PCR gonocoque s'avère positive, un traitement à base de Ceftriaxone 250 mg en IM et Azythromycine 2 gr en une dose sera prescrit, si la PCR Chlamydia est positive, la Doxycycline 100 mg 2x pendant une semaine ou Azithromycine 2 gr en une seule dose sera administré. Pour l'hépatite B, une sérologie de base

doit être réalisée. Souvent la sérologie du patient source est inconnue. On peut attendre les résultats de la sérologie avant de débiter une vaccination. Si le patient source est atteint d'une hépatite B active ou à risque d'hépatite B, une dose de gammaglobuline peut être administrée lors de cette consultation de suivi et poursuivre la vaccination. Pour l'hépatite C, il n'existe pas de prévention, seul un suivi des enzymes hépatiques et la sérologie doit être réalisé ; si celles-ci se perturbent, une PCR hépatite C doit être demandée. Il faut se rappeler que le risque de transmission sexuelle de l'hépatite C est extrêmement faible.

Après 2 semaines, le patient sera revu pour réaliser un suivi biologique (fonction rénale et hépatique) en fonction de la prophylaxie administrée et un nouveau bilan des IST si symptômes. Les nouveaux schémas de prophylaxie comprenant le Truvada et Raltegravir sont peu toxiques et ne nécessitent probablement pas de contrôle biologique à 14 jours sauf si les éléments biologiques de base sont perturbés ou si le patient présente des symptômes pouvant évoquer une toxicité médicamenteuse, le Raltegravir, peut donner des douleurs musculaires évoquant une myosite. A 8 et à 12 semaines post-exposition, un contrôle biologique va comporter une sérologie VIH, une sérologie hépatite B et un bilan biologique minimal avec une fonction rénale, des enzymes hépatiques et éventuellement un contrôle des autres paramètres si ceux-ci avaient été perturbés lors du suivi. (Voir tableau 7)

Tableau 7 Suivi biologique au cours d'un accident d'exposition non professionnelle (ref14-16)

Paramètres	Évaluation de base	à 15 jours	à 8-12 semaines
Sérologie VIH	oui	-	oui
Sérologie VHB (AgHbS, AcHbS, AcHbC)	oui	-	-
Sérologie VHC	oui	-	oui
Hémogramme	oui	Oui surtout si combivir	-
Fonction rénale(créatinine)	oui	Oui surtout si ténofovir	-
Transaminases	oui	oui	-
IST(PCR Gonocoque et chlamydia)	oui ou à 48H à la consultation	Si patient à risque	Si prise de risque au cours de la PEP
Sérologie syphilis	oui	-	oui
CPK	Oui si anti-intégrase	Si myosite	-
UACR ou UPCR	Si Ténofovir	-	-
Test de Grossesse	Femme et surtout en cas de viol		

3 Un screening pour la sérologie VIH à 8 et 12 semaines est actuellement recommandé car le test à 12 semaines est souvent peu réalisé par les patients (de l'ordre de 30 à 67%). Le fait de faire un test à 8 semaines pourrait améliorer ce chiffre. Il doit être fait par un test sanguin de 4^{ème} génération. Si le patient, au cours de son suivi, présente des symptômes grippaux ou type rash cutané, il est impératif que le patient retourne en consultation pour discuter d'un nouveau test afin d'exclure une séroconversion VIH (faire PCR VIH si possible). Si celle-ci survient pendant que le patient prend sa prophylaxie, il faudra la poursuivre et faire un bilan biologique comprenant les CD4, la charge virale y compris le génotype afin de voir si le patient a été contaminé par un virus résistant auquel cas le schéma de traitement devra être modifié.

Si c'est un oubli endéans les 24 heures, on reprend la dose immédiatement et on continue sa prophylaxie. Si le temps d'oubli est compris entre 24 et 48 heures, on continue sa prophylaxie post-exposition et si on a oublié plus de 48 heures, on préfère arrêter cette prophylaxie.

QUE FAIRE EN CAS D'ARRÊT OU LORSQUE LE PATIENT OUBLIÉ DES DOSES ?

Il n'y a pas de recommandation claire sur la question. Cependant, on peut s'aider de la pharmacocinétique des différentes molécules utilisées au moment de la prophylaxie. On sait que le Raltegravir a une courte demi-vie de l'ordre de 9 heures et on sait qu'il sera sub-thérapeutique après 18 heures si on a raté une dose et indétectable après 45 heures. Le Truvada a une demi-vie plasmatique de 12 à 18 heures mais parfois plus longue de l'ordre de 31 à 37 heures pour le Ténofovir et l'Emtricitabine respectivement. En intra-cellulaire, la demi-vie médiane est de l'ordre de 150 à 160 heures et 39 heures respectivement pour le Ténofovir et l'Emtricitabine (31).

La gestion des arrêts peut être résumée de la façon suivante (tableau 8):

QUE FAIRE SI LE PATIENT PREND UN NOUVEAU RISQUE AU COURS DE SA PROPHYLAXIE ?

Si le patient prend un nouveau risque au début de sa prophylaxie, il doit continuer sa prophylaxie car on sait que la prophylaxie pré-exposition reste efficace. Si, par contre, le patient prend un haut risque les deux derniers jours de sa prophylaxie, il faut poursuivre cette prophylaxie pendant 48 à 72 heures (32).

PERSPECTIVES

La prophylaxie post-exposition après un accident non professionnel est un élément faisant partie d'un ensemble de mesure de prévention pour le VIH. Ces mesures de prévention peuvent intervenir à différents moments en pré- pendant et post exposition comme rappelés dans l'introduction. Il est important de rappeler toutes les méthodes de prévention et notamment encourager le port du préservatif pendant les rapports sexuels. Certains patients à haut risque de transmission qui ont bénéficié d'une prophylaxie post-exposition peuvent revenir plusieurs fois. Ces patients sont, malgré tous nos efforts, à très haut risque de contamination.

Tableau 8 Gestion des oublis de doses (réf 14)

Situations	Recommandations	Commentaires
< 24H après la dernière dose	Reprendre une dose et poursuivre la PEP	Renforcer l'adhérence
>24H et < 48H	Poursuivre sa PEP	Renforcer l'adhérence et réévaluer la motivation à poursuivre la PEP
> 48 H	Stop	

Les hollandais ont montré que chez des patients homosexuels ayant bénéficié d'une prophylaxie post-exposition, il y a une incidence accrue d'acquérir le VIH qui était de l'ordre de 6.4/100 patients/année (33), par comparaison à ceux qui n'avaient pas bénéficié de PEP qui était de l'ordre de 1.6/patient/année. Ces données ont été confirmées par l'étude Prood en Angleterre qui a montré que malgré l'usage répété de la prophylaxie post-exposition, les patients à haut risque avaient un taux élevé de séroconversion (34). Ces patients à haut risque doivent pouvoir bénéficier d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) si celle-ci est accessible dans leur pays.

La discussion autour du coût de la PEP est important, il faut mettre en balance le coût du traitement avec l'efficacité et surtout le bénéfice lié au fait qu'on évite des nouvelles contaminations. Des schémas avec des

nouvelles molécules telle que le Truvada et le Raltegravir qui coûtent nettement plus chers que le prix accordé par l'INAMI et le prix d'un traitement d'un patient VIH durant toute une vie. Par exemple, le coût d'une prophylaxie post-exposition à base de Truvada, Raltegravir en Belgique est de l'ordre de 1000€ et le coût du traitement d'un patient VIH positif oscille entre 450 000 et 500 000€ sur toute la durée de la vie.

REMERCIEMENTS

Dr Anne Vincent pour la relecture et correction.

RÉFÉRENCES

1. ONUSIDA. Fiche d'information 2015 statistiques mondial du VIH. Disponible à : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_fr.pdf. Consulté le 21 mars 2016.
2. Sasse, A., Deblonde, J. et Van Beckhoven, D. (2015) Epidémiologie du Sida et de l'infection à VIH en Belgique. Sante publique et surveillance. Belgique. Disponible à : https://epidemiologie.wiv-isp.be/ID/reports/Rapport_VIH-SIDA_2014.pdf
3. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 2008 Apr;118(4):1244-54. doi: 10.1172/JCI34706.
4. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, et al. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med* 1997; 102(5B): 21-24.
5. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183(1): 215-225.
6. Bourry O, Mannioui A, Sellier P, et al. Effect of a short-term HAART on SIV load in macaque tissues is dependent on time of initiation and antiviral diffusion. *Retrovirology* 2010; 7: 78.
7. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of post-inoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998; 72(5): 4265-4273.
8. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of post-exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000; 74(20): 9771-9775.
9. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med* 2010; 2(14): 14ra4.
10. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *New Engl J Med* 1997; 337(21): 1485-1490.
11. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New Engl J Med* 1996; 335(22): 1621-1629.
12. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *New Engl J Med* 1998; 339(20): 1409-1414.
13. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr: JAIDS* 2004; 35(5): 519-525.
14. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D, et al. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Int J STD AIDS*. 2016 Apr 19. pii: 0956462416641813.
15. Sultan B, Benn P, Waters L. Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014 Oct 24;6:147-58.
16. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>
17. Greub G, Maziero A, Burgisser P, et al. Spare post-exposure prophylaxis with round-the-clock HIV testing of the source patient. *AIDS* 2001; 15(18): 2451-2452.
18. Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002; 16(8): 1171-1176.

RÉFÉRENCES

19. del Romero J, Marincovich B, Castilla J, *et al.* Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected oro- genital sex. *AIDS* 2002; 16(9): 1296–1297.
20. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, *et al.* Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999; 150(3): 306–311.
21. Jin F, Jansson J, Law M, *et al.* Per contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS* 2010;24(6):907-913.
22. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010;39(4):1048–1063.
23. Abdala N, Stephens PC, Griffith BP, *et al.* Survival of HIV-1 in syringes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(1): 73-80.
24. Richman KM and Rickman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(4): 402–406.
25. Wahn V, Kramer HH, Voit T, *et al.* Horizontal transmission of HIV infection between two siblings. *Lancet* 1986; 2(8508): 694.
26. Platt L, Jolley E, Rhodes T, *et al.* Factors mediating HIV risk among female sex workers in Europe: a systematic review and ecological analysis. *BMJ Open* 2013; 3(7): e002836.
27. UNAIDS. The GAP report 2014. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/gapreport> (accessed 19 March 2016).
28. James B, Whitney AIH, Sanisetty Srisowmya, Penaloza- MacMaster Pablo, *et al.* Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature* 2014; 000: 1-4.
29. Chacko L, Ford N, Sbaiti M, Siddiqui R. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2012;88(5):335–341.
30. de Vrieze NHN, van Rooijen MS, van de Loeff MS, *et al.* Additional gonorrhoea and Chlamydia Infections found with rapid follow-up screening in men who have sex with men with an indication for HIV post-exposure prophylaxis. *Sex Transm Dis* 2014; 41(8): 515–517.
31. Jackson A, Moyle G, Watson V, *et al.* Tenofovir, emtricitabine intracellular and plasma, and efavirenz plasma concentration decay following drug intake cessation: implications for HIV treatment and prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62(3): 275–281.
32. Molina JMCC, Charreau I, Meyer L, *et al.* On demand preexposure prophylaxis in man at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2237–2246.
33. Heuker J, Sonder GJ, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000-2009: indications for ongoing sexual risk behaviour. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):505-12.

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne
Pathologies infectieuses et tropicales
Centre de Référence SIDA
jean.yombi@uclouvain.be

Sclérose de télangiectasies et thrombose veineuse profonde révélant un trouble génétique de coagulation

Cécile Courtin⁽¹⁾, Bernard Bouffieux⁽²⁾, Françoise Dobbelaere⁽¹⁾, Marie-Noëlle Vogeleer⁽¹⁾, Anais Saint-Rémy⁽¹⁾, Aurélie Coutellier⁽¹⁾, Jacques Mairesse⁽³⁾

Sclerotherapy of telangiectasias and deep venous thrombosis revealing a genetic clotting disorder

Deep venous thromboses following sclerotherapy are very rare, yet occur more frequently in thrombophilic patients. We have here described two cases in which post-sclerotherapy deep venous thrombosis revealed a mutation in the prothrombin gene (Factor II). We have further explained the principles of sclerotherapy with lauromacrogol (polidocanol). We have finally summarized the causes of thrombophilia and provided practical recommendations regarding sclerotherapy in thrombophilic patients.

KEY WORDS

Sclerosis, telangiectasia, lauromacrogol, polidocanol, DVT (deep venous thrombosis), thrombophilia, prothrombin gene mutation.

Les thromboses veineuses profondes survenant après une sclérose sont rares. Ces complications surviennent plus fréquemment chez des patients thrombophiles. Nous rapportons deux cas de thrombose veineuse profonde (TVP), survenues dans le décours d'une sclérothérapie, pour lesquels une mutation du gène de la prothrombine (facteur II) a été découverte. Nous expliquons les principes de la sclérose avec le lauromacrogol (polidocanol). Nous résumons les causes de thrombophilie et rappelons les recommandations pour la sclérose chez les patients thrombophiles.

Nos deux patientes ont été traitées pour des télangiectasies dans un but esthétique. L'agent sclérosant était le polidocanol à 0,5% (lauromacrogol 400). Celui-ci a été injecté pur et non pas sous forme de mousse. La dose totale injectée lors de la consultation était de 2 ml d'Aethoxysclerol® 0,5% (10 mg de lauromacrogol 400), soit le contenu d'une ampoule. L'anamnèse de ces deux patientes n'avait pas permis de mettre en évidence de facteur de risque particulier.

Ces cas ont fait l'objet d'une déclaration d'incident thérapeutique et ils se trouvent dès lors encodés dans la base de données européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance, comme l'exige la législation européenne en matière de pharmacovigilance.

Que savons-nous à ce propos ?

Les accidents thromboemboliques et, en particulier, les thromboses veineuses profondes survenant après sclérose, sont rares. Ils sont probablement sous-diagnostiqués.

Que nous apporte cet article ?

Cet article rappelle les indications du lauromacrogol (polidocanol), les causes de thrombophilie et leur fréquence. Il synthétise également les démarches diagnostiques et thérapeutiques pour les scléroses, notamment en cas de thrombophilie.

What is already known about the topic?

Thromboembolic events and especially deep venous thromboses following sclerotherapy are rare and probably underdiagnosed.

What does this article bring up for us?

This article recalls the indications of lauromacrogol (polidocanol) and the causes of thrombophilia, along with their frequency. It also summarizes the diagnostic and therapeutic steps for sclerosis, and more particularly in thrombophilia cases

OBSERVATION

Le premier cas remonte à l'année 2000. La patiente, alors âgée de 30 ans, présente, le lendemain de la 5^{ème} séance de sclérose de télangiectasies, une douleur importante et un gonflement de la jambe traitée (jambe droite). Une douleur était apparue dans la soirée. Une thrombose veineuse profonde distale (veine jumelle interne) est diagnostiquée par écho doppler et un traitement médicamenteux par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose thérapeutique est débuté (Fraxiparine® 0,5 ml 2X/J) associé à un traitement mécanique par des bas de contention.

L'anamnèse n'avait pas permis de mettre en évidence un facteur de risque particulier. Elle est sous contraception orale à base de désogestrel (Cerazette®) car elle est fumeuse. Elle a eu deux grossesses sans complication thrombo-embolique. L'anamnèse familiale n'est pas contributive. Elle est de taille et de corpulence normale (BMI : 21,41 Kg/m²).

Le bilan thrombophilique documente une hétérozygotie pour la mutation G20210A du gène du facteur II (prothrombine) sans mutation Leiden du facteur V ni autre anomalie thrombophilique (absence de déficit en antithrombine, protéines C et S, anticorps anti-phospholipides).

Malgré le port de bas de contention, cette patiente a présenté, douze ans plus tard, une embolie pulmonaire spontanée à la suite de laquelle un traitement par antivitamin K (acenocoumarol) a été introduit.

La deuxième patiente est âgée de 42 ans. Elle a deux enfants. Elle ne présente pas de facteur de risque particulier connu de maladie thromboembolique veineuse. Nous apprenons cependant par la suite qu'elle a présenté une thrombose ophtalmique il y a de nombreuses années qui avait probablement orienté, à l'époque, le choix d'une contraception par une pilule progestative faiblement dosée (Cerazette®). Elle en est à sa 8^{ème} séance de sclérothérapie pour télangiectasies, sans incident. Elle est de corpulence normale (BMI : 20,2 kg/m²).

Seule la jambe gauche est sclérosée. La patiente omet de nous signaler qu'elle a prévu un séjour à New York une semaine plus tard. Le lendemain de son arrivée, elle présente une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale droite malgré le port de bas de compression pour le vol. Elle a été traitée par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à dose thérapeutique et contention.

Le bilan thrombophilique documente également une hétérozygotie isolée pour la mutation G20210A du facteur de la prothrombine (facteur II) sans mutation Leiden du facteur V associée. Le reste du bilan ne montre aucune autre anomalie de nature thrombophilique. Le dépistage familial démontre que seul, le père, est porteur de cette mutation.

DISCUSSION

RAPPEL DES PRINCIPES DE LA SCLÉROSE ET DU LAUROMACROGOL (1-10)

La sclérose est le traitement le plus courant des varices de petit et moyen calibre et des télangiectasies. Elle peut également être utilisée après chirurgie pour traiter les varices résiduelles. Elle est réalisée en ambulatoire, son coût est peu important. La dose et la concentration du sclérosant sont modulables selon le site et le calibre à traiter. La technique consiste à injecter un produit sclérosant dans les varices, au cours de différentes séances. Le principe de la sclérothérapie consiste donc à injecter une substance irritante pour la paroi du vaisseau entraînant son occlusion par thrombose locale.

Le lauromacrogol (polidocanol) est le principe actif. Initialement, il a été développé comme anesthésique. Il n'a qu'un effet anesthésiant faible et uniquement en administration topique. Il est utilisé dans des produits cosmétiques (crèmes hydratantes, solaires, shampooings). Son pouvoir sclérosant est durable pour les varices de tout calibre. L'importance des lésions de l'endothélium vasculaire après injection dépend de la concentration et du volume injecté. Le lauromacrogol 400 est utilisé à différents dosages en Belgique : 0,5%, 1%, 2% et 3%. Il est conditionné en ampoules de 2 ml. Il est indiqué pour la sclérose de varices (y compris les télangiectasies et les varices œsophagiennes) et d'hémorroïdes. Pour la sclérose des télangiectasies, on emploie généralement le dosage de 0,5%. On peut cependant utiliser le 1% pour des télangiectasies de calibre plus important.

L'injection est réalisée à l'aide d'aiguilles très fines, en petites doses individuelles (0,3 à 0,5 ml). La forme mousse peut être utilisée pour des télangiectasies fines mais elle est le plus souvent utilisée pour des varices de plus de 3 mm (3,4).

Lors des scléroses, il est recommandé d'appliquer un morceau de coton et un bandage compressif pendant minimum 1-2 jours après la sclérose à l'endroit traité. Cependant, l'intérêt de la compression pour les télangiectasies est controversé. Il n'est démontré que par un petit nombre de publications (5).

Les contre-indications sont l'hypersensibilité au lauromacrogol ou à l'un des excipients (éthanol, phosphate disodique hydraté, potassium dihydrogen phosphate, eau pour injection), une maladie systémique aiguë grave (en particulier si non traitée), la prise de disulfiram. L'effet disulfiram se caractérise par des bouffées vasomotrices, vasodilatation, céphalées, nausées, vomissements, tachycardie, dyspnée, lipothymie lors de l'absorption d'alcool en association avec la prise de disulfiram. Les injections sont également contre-indiquées chez les patients immobiles (alitement...), les patients atteints de maladie artérielle occlusive grave (Fontaine stade III et IV), les patients atteints de maladie thromboembolique et les patients à risque de thrombose (les patients avec thrombophilie héréditaire

connue). Cette contre-indication est cependant relative. Les modalités thérapeutiques et précautions en cas de thrombophilie génétique sont détaillées plus loin. La sclérose est fortement déconseillée chez les patients avec de multiples facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse tels que l'utilisation d'un contraceptif ou substitut hormonal (ménopause), l'obésité, le tabagisme ou les périodes longues d'immobilité. Il est recommandé d'éviter les scléroses pendant la grossesse et d'interrompre l'allaitement pendant 3 jours après la sclérose. Le port d'une compression est nécessaire après la sclérose. L'immobilisation (alitement ou long voyage) doit être évitée après la sclérose (minimum une semaine) ainsi que l'exposition au soleil et à la chaleur (plusieurs semaines).

L'injection intra-artérielle est, bien évidemment, proscrite. Pour cette raison, il est recommandé de n'injecter qu'une très faible quantité au niveau du pied et de la malléole vu le risque accru d'injection accidentelle en intra-artériel. L'injection au niveau du visage n'est pas conseillée (l'injection intravasculaire peut inverser la pression artérielle et engendrer une cécité).

La prudence est recommandée si l'épiderme est altéré à l'endroit de la sclérose (atrophie blanche), en présence de signes de micro-angiopathie ou de neuropathie, en présence d'œdème, en cas de fièvre, en cas d'asthme ou de prédisposition aux allergies, en cas d'altération de la santé (cardiopathie, âge avancé...), en cas de maladie artérielle occlusive (Fontaine II) pour les télangiectasies.

La sclérose sous forme de mousse peut être relativement contre-indiquée chez des patients présentant un foramen ovale perméable connu, des symptômes visuels, mentaux ou neurologiques survenus lors de sclérose antérieure sous forme de mousse. La fréquence d'un foramen ovale ouvert est estimée, chez l'adulte, à 20%. (2,9). Il n'est cependant pas recommandé de réaliser de dépistage préalable.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions indésirables locales, la nécrose de la peau et des tissus sous-jacents (Figures 1 et 2). Ces réactions sont dépendantes de la dose et de la concentration. On observe fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) de l'hyperpigmentation locale, des ecchymoses, peu fréquemment ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) de la dermatite allergique, de l'urticaire de contact, de l'érythème et très rarement de l'hypertrichose ($< 1/10000$). La dermatite livédoïde de Nicolau (Figures 3-4) n'est pas reprise dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mais a été observée (8). Elle est exceptionnelle après sclérose de télangiectasies. Les douleurs au site d'injection sont fréquentes ainsi que les caillots sanguins intravariqueux (Figure 5). Les nécroses, indurations, tuméfactions, persistance de cicatrices, escarres, œdèmes des chevilles sont peu fréquentes. Les bouffées vasomotrices, malaises, asthénie et pyrexie sont très rares.

D'autres effets sont décrits : réactions allergiques plus ou moins sévères, céphalées, syncopes, étourdissement, paresthésies, diminution de la sensibilité locale, accident vasculaire cérébral, perturbation de la vue (surtout avec la forme mousse), palpitations, troubles tensionnels, hématomes, thrombophlébite superficielle, périphlébite.

Figure 1 et 2 Nécrose cutanée



Figure 3 et 4 Dermite livédoïde de Nicolau survenue après sclérose de télangiectasies (Aethoysclérol® 0,5%)



Figure 5 Hématomes et caillots intravariqueux



On décrit également des douleurs des extrémités (rare), Les thromboses veineuses profondes sont rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) et probablement liées à une pathologie sous-jacente. On a très rarement ($< 1/10.000$) décrit des embolies pulmonaires, syncopes vaso-vagales, collapsus circulatoires et vasculites. On observe très rarement ($< 1/10000$) des symptômes respiratoires (dyspnée, toux), de la dysgueusie, des nausées.

RÔLE DU LAUROMACROGOL (AETHOXYSCLÉROL®)

Si, dans le premier cas décrit ci-dessus, le rôle de la sclérose semble évident, dans le second cas présenté, la thrombose concerne la jambe non traitée. Elle survient une semaine après la sclérose et la patiente a effectué un vol en avion d'une durée de 7 heures. On peut envisager une action systémique du lauromacrogol associée à la thrombophilie génétique et à la durée du vol. Le rôle de la sclérose ne peut cependant être démontré en raison des deux autres facteurs de risque.

RÔLE DU DÉSOGESTREL (CERAZETTE®) (11-12)

Celui-ci n'a probablement pas favorisé le développement d'une thrombose chez nos patientes car les contraceptifs à base d'un progestatif seul sont recommandés chez les femmes qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse car ils exercent peu d'effet sur la coagulation et n'ont pas montré d'augmentation significative du risque d'accident cardiovasculaire ou de TEVP (thrombo-embolie veineuse profonde) dans les études épidémiologiques. Les contraceptifs à base d'un progestatif seul faiblement dosé sont généralement considérés comme un bon choix chez les femmes avec un risque accru de thrombose

veineuse. Bien que le RCP de Cerazette® rappelle que les études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des thrombo-embolies veineuses avec les contraceptifs oraux, elle souligne que l'importance de cette observation n'est pas connue pour le désogestrel en l'absence de composant œstrogénique. Il est cependant recommandé d'interrompre la prise de désogestrel en cas de thrombose ou en cas d'immobilisation prolongée et d'avertir les femmes ayant des antécédents d'affection thrombo-embolique du risque de récurrence.

THROMBOPHILIE ET MUTATIONS GÉNÉTIQUES (13-22)

Le terme thrombophilie est utilisé pour désigner une prédisposition à la thrombose (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) suite à des troubles de l'hémostase d'origine acquise ou liés à une prédisposition héréditaire.

Tableau I. Causes de thrombophilie (13-14)

Thrombophilies acquises

- âge
- néoplasie
- intervention chirurgicale
- immobilisation
- hormonothérapie
- grossesse, post partum (1 mois)
- obésité, tabagisme
- hyperplaquettose
- syndromes myéloprolifératifs
- hémoglobinurie paroxystique nocturne
- syndrome des anticorps antiphospholipides
- hyperhomocystéinémie
- dysfibrinogénémie...

Thrombophilies héréditaires

- déficit en antithrombine
- déficit en protéine C
- déficit en protéine S
- résistance à l'APC (Mutation Leiden du FV)
- mutation du gène de la prothrombine...

L'anamnèse personnelle et familiale est capitale : antécédents personnels médicaux, chirurgicaux, prise médicamenteuse, antécédents familiaux... La thromboembolie est souvent multifactorielle. Le rôle des contraceptifs oraux œstro-progestatifs, de la grossesse, de l'immobilisation n'est plus à démontrer.

Des tests sanguins permettent de dépister un déficit en anticoagulants naturels (antithrombine, protéine C, protéine S). La question est de savoir quand et chez qui les bilans doivent être effectués et lesquels.

Tableau II. Bilan de thrombophilie (14)

- Hémogramme, plaquettes sanguines
- Antithrombine AT
- Protéine C PC
- Protéine S PS
- facteur V Leiden (test génétique) ou résistance à la protéine C activée
- mutation 20210A du gène de la prothrombine (facteur II)
- anticorps anti phospholipides : anticardiolipines, anticoagulants circulants, anti β 2-glycoprotéine-1

Tableau III. Bilan biologique d'une thrombophilie (13,14) (CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, AVK : Antivitamine K)

Thrombophilie	Bilan biologique/ génétique	Facteurs influençant les résultats
Facteur V Leiden	Résistance prot. C activée Si + , recherche fact. V Leiden	
Mutation du gène prothrombine	Mutation G20210A du gène prothrombine	
Déficit en antithrombine	Activité de l'antithrombine	Héparine, pathologies : ins. hépatique, CIVD, syndrome néphrotique...
Déficit en protéine C	Protéine C	AVK ,grossesse, stress, pathologies : ins. hépatique, CIVD, carence vit. K, syndrome inflammatoire
Déficit en protéine S	Protéine S	AVK, oestro-progestatifs, grossesse, stress, pathologie : ins. hépatique, CIVD, carence vit.K, syndrome infl.
Antiphospholipides, anticoagulant lupique	(Sérologie syphilitique faux +) TVVRd Temps de venin de vipère Russell dilué TCA ou le TCA sensible au LA (TCA-LA) Anticardiolipines, antiB2 ► glycoprotéine 1	Bilan hémostase influencé par héparine, AVK, thrombose veineuse récente pas influencés par héparine, AVK
hyperhomocystéinémie	homocystéine	

Le syndrome des **anticorps antiphospholipides** est une affection acquise, auto-immune, qui est présente chez 0,5-3% de la population (20-40% en cas de lupus systémique) (20).

Les **thrombophilies héréditaires** sont des mutations génétiques : le facteur V de Leiden (résistance à la protéine C activée) et la mutation du gène de la prothrombine ainsi que des déficits en anticoagulants naturels (antithrombine, protéine C, protéine S).

La **mutation du facteur V de Leiden** est l'anomalie génétique la plus fréquente. Cette mutation est présente chez 2-5% de la population caucasienne pour la forme hétérozygote et 0,02% pour la forme homozygote mais les chiffres varient fortement selon les sources (13-14). Elle toucherait une personne sur 20 en Belgique.

La **mutation du gène de la prothrombine** (facteur II) (17) est la seconde en fréquence et engendre une augmentation du taux de prothrombine (précurseur de la thrombine). Elle touche 2-4% de la population de race blanche. Sa transmission est autosomique dominante.

Les mutations génétiques responsables d'un déficit d'un des **anticoagulants naturels (AT, PC, PS)** sont rares (moins de 1%). Leur transmission est généralement autosomique dominante. Puisqu'il existe de nombreuses mutations, on ne réalise pas de test génétique pour établir le diagnostic. On dose l'activité de la protéine et son antigène.

La prévalence de ces affections et le risque relatif d'accidents thrombo-emboliques varient quelque peu selon les sources.

Tableau IV. Thrombophilies : prévalence et risque de Thrombose Veineuse Profonde (TVP) (20-22)

Thrombophilie	Prévalence : % population	Risque TVP
Facteur V Leiden	3-7% surtout Europe, Turquie Pas en Chine, pas en Afrique	3-8 % hétérozygotes 9-80 % homozygotes
Mutation gène prothrombine	1-4%	2-4% hétérozygotes
Déficit antithrombine	< 0,1% ? (1% des patients ayant accident thrombotique veineux?)	5-20% hétérozygotes
Déficit protéine C	< 0,5 % hétérozygotes, homozygotes (1/500000)	5-20% hétérozygotes
Déficit protéine S	<0,21% hétérozygotes Homozygotes ? ((1/500000)	5-20% hétérozygotes
Anticoagulant lupique	1-8% (lupus : 20-40%)	2-10%
hyperhomocystéinémie	5-10%	1,5-2,5%

Le risque thrombo-embolique est donc, comme nous l'avons signalé ci-dessus, lié à plusieurs facteurs acquis, environnementaux et génétiques. Pour évaluer le risque thrombo-embolique, l'histoire personnelle et familiale est essentielle.

QUAND FAUT-IL RECHERCHER UNE THROMBOPHILIE?

La Haute Autorité de Santé française a établi les indications suivantes (Tableau V).

Tableau V. Indications de recherche biologique de thrombophilie

- **Dans le cas général** (en dehors d'une grossesse) chez un sujet de moins de 50 ans présentant
 - une **thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante**
 - une **embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante**
- Chez la **femme enceinte**, un bilan est demandé
 - devant la survenue d'une **thrombose veineuse**
 - en cas **d'antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés**
 - en cas **d'antécédents personnels de thrombose veineuse**.

Les bilans devraient idéalement être décidés en concertation avec un médecin biologiste spécialisé dans la coagulation ou un hématologue. Celui-ci peut aider le clinicien à réaliser les examens les plus appropriés et à évaluer le cas échéant l'intérêt d'un bilan génétique

(personnel et familial). Le coût de ces examens doit également être pris en compte.

SCLÉROSE ET THROMBOPHILIE (23-39)

Si l'on tient compte de toutes les causes de thrombophilie (acquises ou héréditaires), le nombre de thrombophiles peut être estimé à un minimum de 15% dans la population générale. En outre, on estimait, en 2005, rien qu'en France, le nombre de scléroses de varices à 5-6 millions par an. En Belgique, en 2015, 123 481 séances d'injections sclérosantes de veines ont été réalisées, toutes spécialités confondues (codes 144071-144082 : injection sclérosante des veines, pour varices, par séance) (32). On peut donc suspecter que les scléroses réalisées chez des thrombophiles connus ou non sont nombreuses.

Le nombre d'accidents thrombo-emboliques (ATE) après sclérose dans une population générale semble très faible d'après la littérature. Le nombre de TVP, toutes scléroses confondues, serait de 0,02%- 0,6% (25-36) mais il est probablement sous-estimé car de nombreuses thromboses évoluent à bas bruit, les médecins ne déclarent pas systématiquement les accidents et le lien n'est pas nécessairement fait avec l'acte sclérosant car le patient consulte généralement un service d'urgence. De plus, après un ATE, un bilan de thrombophilie n'est pas toujours réalisé. Il n'y a que peu de cas rapportés où la thrombophilie a été révélée par la sclérose (29-38). En Belgique, les deux cas présentés dans cet article sont les deux seuls enregistrés dans EudraVigilance rapportant une TVP survenue en Belgique, pour lesquels le lauromacrogol 400 est suspecté d'avoir joué un rôle, et ce, depuis la commercialisation du produit.

Sur le site public de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) donnant accès à EudraVigilance, on peut voir

qu'il y a, à ce jour, 16 rapports de «deep vein thrombosis» associés à la substance lauromacrogol 400 (total cumulé des cas spontanés graves notifiés dans le monde depuis la commercialisation du produit). Les informations présentées sur ce site ont trait aux effets indésirables suspectés, en d'autres termes, aux effets qui ont été observés à la suite de l'administration d'un médicament ou d'un traitement par un médicament. Cependant, ces effets indésirables suspectés peuvent ne pas être liés au médicament ou provoqués par ce dernier (34). Thiollot et Lajou ont, comme nous, décrit deux cas de thrombose veineuse profonde révélant une thrombophilie. Il s'agissait d'une mutation hétérozygote du gène codant pour le facteur V (facteur V de Leiden). Cette mutation était, dans ces deux cas, ignorée avant la sclérose (35). Azoulay et ses collaborateurs ont réalisé une enquête téléphonique auprès des angiologues français en 1997 et 1999. Ceux-ci ont observé 18 accidents thromboemboliques dont 13 cas de TVP dans les suites d'une sclérothérapie. Tous ces cas étaient féminins. 12 patientes étaient porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle (2 cas sur 3) (36). Une revue rétrospective de 2003, en France, fait état de 134 patients présentant une thrombophilie dont 56 ont été traités par sclérose, 5 patients (9%) ont présenté une thrombose veineuse. Dans ces 5 cas, il s'agissait de patients dont la thrombophilie était ignorée avant la sclérose (37).

Le praticien doit être conscient que la sclérose peut être un facteur favorisant de TVP et ce, même en cas de sclérose de varicosités comme dans les deux cas présentés où la thrombophilie était ignorée.

Bien que le RCP de l'Aethoxysclérol® stipule que la thrombophilie est une contre-indication pour la sclérose, plusieurs auteurs considèrent qu'une thrombophilie n'est pas une contre-indication absolue. Il faut tenir compte du type de thrombophilie et du traitement de celle-ci. Une étude a été réalisée par Hamel-Desnos et collaborateurs sur 199 scléroses, dont 105 chez des patients thrombophiles connus et sous traitement. Les incidents étaient rares (thrombophlébites superficielles : 1,5% et réactions inflammatoires : 1,5%) et n'étaient pas supérieurs à ce qui est observé dans la population générale (38). Ces auteurs ont établi les propositions suivantes pour le sclérothérapeute (37-38). La sclérose est absolument contre-indiquée dans les cas de déficit en antithrombine et dans le syndrome des anticorps antiphospholipides confirmé. Le risque de thrombose est élevé dans le cas de la mutation du facteur V (homozygote) et de la prothrombine (homozygote) ainsi que dans les déficits en protéines C et S mais des scléroses pourraient être effectuées si le patient est sous antivitamine K depuis longtemps ou, si ce traitement est récent, en ajoutant, à l'antivitamine K, une injection d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI) 1X/j pendant 7j. Le risque est modéré en cas de mutation du facteur V (hétérozygote), de la prothrombine (hétérozygote), d'hyperhomocystéinémie, du syndrome des anticorps antiphospholipides asymptomatique et d'un taux élevé de facteur VIII. Dans ces cas, ils proposent d'évaluer la situation selon la clinique. La sclérose pourrait être effectuée si le patient est sous antivitamine K depuis

longtemps. Si le patient n'est pas sous antivitamine K depuis longtemps, on ajoute à celui-ci soit une seule injection d'héparine de bas poids moléculaire lors de la sclérose à la dose de 4000 UI, soit une injection d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI) 1X/j pendant 7j.

Il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie avant la sclérose mais une bonne anamnèse personnelle et familiale est indispensable.

Cet article est l'occasion de rappeler aux professionnels de la santé l'importance de notifier les effets indésirables suspectés à l'afmps, via le système des fiches jaunes (39).

CONCLUSIONS

La sclérothérapie est un traitement des télangiectasies et des varices de petits et moyens calibres. Elle est également utilisée en complément ou en alternative à la chirurgie. Elle peut être effectuée en ambulatoire, son coût est peu important et est réalisée en plusieurs séances. La fréquence, la dose et la concentration du sclérosant sont modulables selon le site et le calibre. L'anamnèse est très importante, pour ne pas négliger une thrombophilie sous-jacente. L'immobilisation (alitement ou long voyage) doit être évitée après la sclérose (minimum une semaine) ainsi que l'exposition au soleil et à la chaleur (plusieurs semaines). Il n'est pas recommandé de réaliser une sclérose pendant la grossesse et une interruption d'allaitement de 3 jours est recommandée après la sclérose.

Les thromboses veineuses profondes (TVP) survenant après sclérose sont probablement sous estimées. Elles peuvent révéler une thrombophilie.

Il est important d'insister sur l'anamnèse des patients avant tout traitement par sclérose et sur la déclaration de tout incident thérapeutique.

À l'heure où la demande de sclérose pour des raisons esthétiques est constamment en augmentation, la question de la responsabilité médico-légale en cas d'accident doit être prise en compte.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- L'anamnèse personnelle et familiale est fondamentale avant tout acte de sclérose. Il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie.
- La sclérose veineuse peut engendrer un accident thromboembolique, si minimales soient les concentrations et les doses injectées.
- La thrombophilie est fréquente : 15% de la population mais ne constitue pas une contre-indication absolue à la sclérose.
- Les patients doivent être éduqués afin de consulter en cas de plaintes ou de signes cliniques suspects de complications thrombotiques.
- L'anamnèse de tout patient se présentant avec une thrombose veineuse doit explorer des antécédents récents de sclérose veineuse, même limitée.

RÉFÉRENCES

- 1) Aethoxysclerol lauromacrogol 400 (polidocanol) Sclérose des télangiectasies et des varices pour des jambes saines et belles Sigma Tau, Pharma Belgium s.p.r.l. Bruxelles sclerotherapy@sigma-tau.be 2013.
- 2) <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr>. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 3) Haxhe J-P. *La sclérothérapie*. Glem dermatologie, Ottignies, 2016
- 4) Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 2008;37 Suppl 71:1-29.
- 5) Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg* 2004;30(5):709-17; discussion 17.
- 6) Kern P, Ramelet AA, Wutschert R, Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. *J Vascular Surg* 2007;45(6):1212-6.
- 7) Guex J.-J. Les contre-indications de la sclérothérapie. *J Maladies Vasculaires* 2005; 30 (3): 144-149.
- 8) Ramelet AA, Parmentier L. Delayed Nicolau's Livedoid Dermatitis after Ultrasound-Guided Sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2010;36(1):155-8.
- 9) Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. *Phlébologie*. Masson, 2005; 364-365.
- 10) Goldman PP, Guex JJ, Weiss R. Sclerotherapy, Treatment of Varicose and Telangiectatic leg Veins. *Sunders Elsevier* 2011; 144-147, 162, 163, 171-173, 190-191, 209-210.
- 11) Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL, Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception : a meta-analysis. *BMJ* 2012 Aug 7;345.
- 12) U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, MMWR Recomm Rep Centers Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 jun 18;59 (RR-4): 1-86.
- 13) Cochrane. Dépistage de la thrombophilie pour la prévention de la récidence de thromboembolie veineuse.2012 <http://www.cochrane.org/fr/CD007069/dépistage-de-la-trhombophilie-pour-la-prevention-de-la-recidive-de-thromboembolie-veineuse>
- 14) Demers C. Les thrombophilies, comment s'y retrouver. *Le médecin du Quebec* 2007; 42 (12): 61-67.
- 15) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998 ; 104 (4) : 332-8.
- 16) Granel B, Morange P-E, Serratrice J, Ene N, Cremades S, Swiaer L, et al. Mutation G20210 A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote et pathologies associées . *La revue de médecine interne* 2003; 24 (5) : 282-287.
- 17) <http://www.labtestonlin.fr/tests/FactorVLeiden.html?mode=print> "facteur V Leiden et Mutation G20210A du gène de la prothrombine.
- 18) Callum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ* 2014; 349:4387.
- 19) HAS Haute Autorité de Santé. Test de résistance à la protéine C activée, Recherche de la mutation du facteur V Leiden, recherche de la mutation G.20210GA de l prothrombine. Sept 2006. Service évaluation des actes professionnels. <http://has-sante.fr>
- 20) Mean M, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilie : investiguer ou ne pas investiguer? *Rev Med Suisse* 2011; 294: 1025-1027
- 21) genetests.org
- 22) orphanet
- 23) Hamel-Desnos C, Moraglia L, Ramelet AA. Sclérothérapie. In: *Guilmot JL, Hamel-Desnos C, editors. La Maladie veineuse Chronique*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2015:89-126.
- 24) Rabe E, Breu F, Cavezzi A, Smith PC, Frullini A, Gillet J, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine* 2014;29(6):338-54.
- 25) Goldman MP, Weiss RA, Guex JJ. *Sclérothérapie, treatment of varicose and telangiectatic Leg Veins*. 2011, fifth edition.
- 26) Feid CF. Deep venous thrombosis : the risk of sclérothérapie in hypercoagulable states. *Semin dermatol* 1993; 12:135-49.
- 27) Stevenson JM, Seddon JA, Parry EW. The occurrence of deep venous thrombosis following compression sclerotherapy. *Angiology* 1976;27: 311.
- 28) Williams RA, Wilson SE. Sclerosant treatment of varicose veins and deep vein thrombosis. *Arch Surg* 1984 ; 119:1183.
- 29) Benhamou AC, Natali J. Les accidents des traitements sclérosant et chirurgical des varices des membres inférieurs. A propos de 90 cas. *Phlébologie* 1981; 1:41-51.
- 30) Conrad P, Malouf GM, Stacey MC. The Australian Polidocanol (Aethoxysclerol®) study. Results at 2 years. *Dermatol Surg* 1995; 21:334-6.
- 31) James MP, Grech H. Subclinical, primary antiphospholipid syndrome unmasked by sclerotherapy. *Br J Dermatol* 2002 ;146:527-528.
- 32) ABSYM : Association Belge des Syndicats Médicaux.
- 33) Hamel-Desnos C, Desnos P, Guias B. Sclérothérapie mousse et thrombophilie. *Phlébologie* 2005;58(4): 327-337.
- 34) <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>
- 35) Thiollot M, Lajou J. Thrombose veineuse profonde, sclérose et thrombophilie : à propos de deux observations. *Angio-Pratique Act Med Int Angiologie* 1998 ; 242 : 4854-4856.
- 36) Azoulay J-P, Franchiti D, Sellier, Vin F. Accidents thrombo-emboliques au décours de la sclérothérapie. Thrombophilie et sclérothérapie. *Phlébologie* 2000 ; 53 : 442-468.

RÉFÉRENCES

- 37) Hamel-Desnos C, Ouvry P, Desnos P, Escalard JM, Allaert FA. Sclérothérapie et thrombophilie : démarche pour un consensus dans la sclérothérapie chez les thrombophiles. *Phlébologie* 2003; 56:165-9.
- 38) Hamel-Desnos CM, Gillet J-L, Desnos PR, Allaert FA. Sclérotherapy of varicose veins in patients with documented thrombophilia : a prospective controlled randomized study of 105 cases. *Phlebology* 2009; 24:176-182.
- 39) http://fagg-afmps.be/fr/notification_effets/pharma

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Service de dermatologie
⁽²⁾ Dermatologie, chef de service
⁽³⁾ Médecin biologiste, chef de service

Clinique Saint-Pierre, Avenue reine Fabiola 9, B-1340 Ottignies

CORRESPONDANCE

Dr. CÉCILE COURTIN

Clinique Saint-Pierre
Dermatologie
Avenue reine Fabiola 9
B-1340 Ottignies
docteurcourtin@hotmail.fr

Diagnostic d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales et évaluation des récepteurs illégitimes. À propos d'un cas

Corinne Jonas, Christophe Hommel, Julian Donckier ⁽¹⁾

Diagnosis of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia and evaluation of aberrant receptors. A case report.

Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia is a rare condition that may be responsible for Cushing's syndrome. We report herein the case of a patient presenting with bilateral adrenal incidentalomas causing subclinical hypercorticism. Aberrant receptors were searched for, suggesting the presence of vasopressin and serotonin receptors. As there is currently no specific treatment available to block these receptors, it has been proposed to follow-up the patient who did not present any hypercorticism-related complication.

KEY WORDS

Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, aberrant receptors, Cushing's syndrome

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales est une affection rare pouvant être à l'origine d'un syndrome de Cushing. Nous rapportons le cas d'un patient présentant des incidentalomes surrénaux bilatéraux responsable d'un hypercorticisme frustré. Une recherche de récepteurs illégitimes suggère la présence de récepteurs pour la vasopressine et la sérotonine. Aucun traitement spécifique n'étant disponible pour bloquer ces récepteurs, un suivi clinique, biologique et iconographique a été proposé vu l'absence de complications liées à l'hypercorticisme.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales est une cause rare de syndrome de Cushing. Dans ce cas, la stéroïdogénèse est régulée par la présence d'un ou plusieurs récepteurs illégitimes. Le syndrome de Cushing même subclinique est grevé d'un excès de morbi-mortalité. Le traitement dépend de la sévérité de l'hypercorticisme.

Que nous apporte cet article ?

Nous revoyons la prise en charge et le traitement de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales.

What is already known about the topic?

Bilateral macronodular adrenal hyperplasia is a rare cause of Cushing's syndrome. In this case, steroidogenesis is regulated by the presence of one or more aberrant receptors. Cushing's syndrome, even if subclinical, is burdened with increased morbidity and mortality. Treatment depends on the hypercortisolism severity.

What does this article bring up for us?

In this article, we have reviewed the management and treatment of bilateral macronodular adrenal hyperplasia.

INTRODUCTION

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMBS) est une cause rare de syndrome de Cushing (1). Elle est souvent diagnostiquée vers 50-60 ans de manière fortuite à l'occasion d'une imagerie abdominale (1). Sa distribution est égale entre les sexes (1). Nous rapportons le cas d'un patient présentant des incidentalomes surrénaux bilatéraux chez qui nous mettons en évidence un hypercorticisme frustré secondaire à la présence de récepteurs illégitimes pour la vasopressine et la sérotonine.

CAS CLINIQUE

Un patient de 62 ans est adressé au service d'endocrinologie pour bilan de masses surrénales découvertes fortuitement lors d'un scanner abdominal réalisé lors d'une mise au point d'hémochésies non douloureuses. Les examens gastro-entérologiques avaient conclu à un saignement dont l'origine pouvait être un polype rectal, une congestion hémorroïdaire ou un diverticule. Ses antécédents personnels et familiaux sont sans particularité. Il ne prend aucun traitement. Ses seuls symptômes comportent de la fatigue et une gêne lombaire bilatérale d'allure mécanique. Il n'a pas de malaises hypertensifs. L'examen clinique révèle une obésité de grade 1 (IMC 30 kg/m²) et une tension artérielle à 160/90 mmHg. Il ne décèle pas de visage lunaire ni d'ecchymose ni de signe de myopathie des membres inférieurs. À la biologie, l'HbA1c est à 6.2%, témoignant d'un prédiabète, l'aldostérone est normale (0.16 nmol [VN : 0.08-0.4]), le DHEAs est infranormal (0.7 µM [VN : 2.5-6]), le cortisol de 16 h est à

10.3 µg/dl et l'ACTH est abaissé (2 pg/ml [VN : 5-49]). La cortisolurie de 24 h est normale (17 µg/24h [VN <60]) mais le freinage du cortisol au test de suppression nocturne à la dexaméthasone 1 mg (TSD 1mg) est insuffisante (6.8 µg/dl [NV < 1.8]). La vérification du scanner confirme un nodule surréalien droit de 25x18x31 mm et un gauche de 35x49x39 mm (Figure 1). Leur densité à blanc est inférieure à 10 unités Hounsfield. La résonance magnétique confirme leur nature adénomateuse sur base d'une chute du signal supérieure à 20% (Figure 2). Les catécholamines urinaires de 24 h montre une élévation de la noradrénaline (119 µg/24h [VN <97]), des normétanéphrines (861 µg/24h [VN <390]) et de l'acide homovanilique (8.3 mg/24h [VN <6.6]). L'adrénaline, les métanéphrines, la dopamine et l'acide vanilmandélique sont normaux. Une scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) est réalisée mais ne révèle pas de fixation anormale du traceur, permettant d'écarter un phéochromocytome. Le scanner des surrénales reconstruit six mois plus tard montre une stabilité des nodules. Nous décidons de poursuivre le bilan vu l'hypercorticisme frustré (ACTH bas, DHEAs bas, freinage insuffisant du cortisol au test de suppression à la dexaméthasone 1 mg), l'obésité, l'HTA et le prédiabète. Un test long à la dexaméthasone faible dose (test de Liddle, 0.5 mg/6h pendant 48h) est réalisé. Le cortisol dosé au jour 3 est à 7.5 µg/dl (VN <1.8) et la cortisolurie collectée du jour 2 au jour 3 est à 15 µg/24 h (VN <10), confirmant l'hypercorticisme. Devant cet hypercorticisme frustré ACTH indépendant associé à une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales, nous recherchons la présence de récepteurs illégitimes. Les différents tests sont réalisés selon le protocole établi par A.

Figure 1

Scanner des surrénales en coupes axiale (a) et coronale (b). Les flèches indiquent les macronodules surrénaux bilatéralement. La densité à blanc des nodules est inférieure à 10 unités Hounsfield.

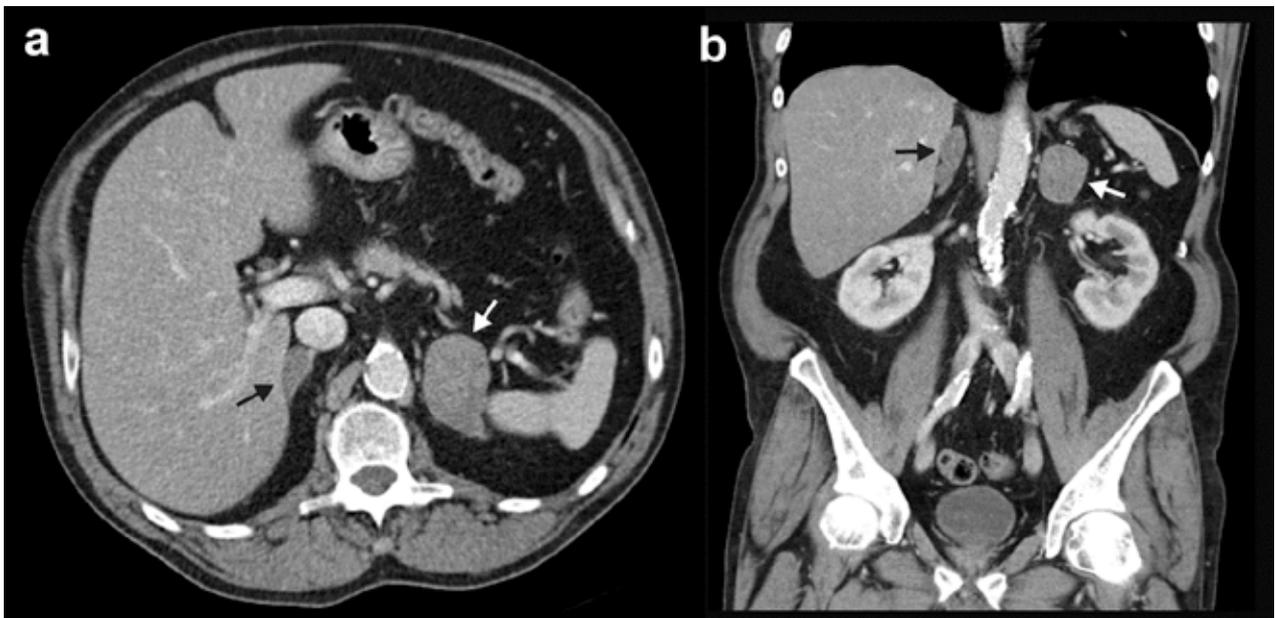
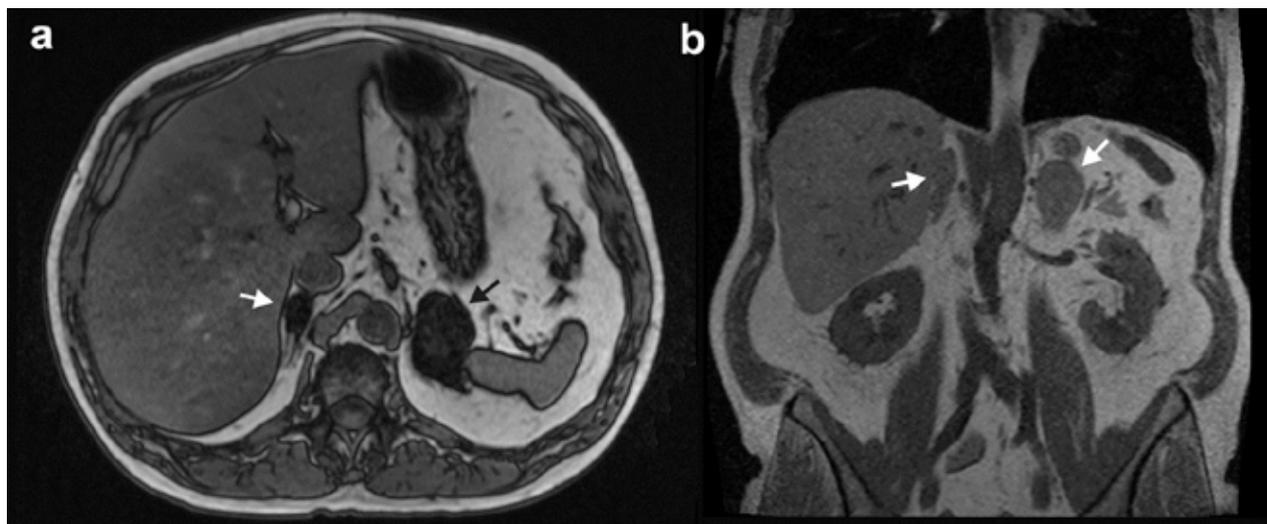


Figure 2

IRM des surrénales en pondération T1. Les flèches indiquent les macronodules surrénaliens bilatéraux en coupes axiale (a) et coronale (b).



Lacroix (1). Ce bilan comprend un test d'orthostatisme, un repas mixte et divers tests pharmacologiques : Synacthen®, LH-RH, TRH, glucagon, glypressine et métoclopramide. Aucune élévation du cortisol n'est notée durant le test d'orthostatisme, le repas mixte et les tests à la LH-RH, TRH et glucagon, permettant d'exclure des récepteurs illégitimes à l'angiotensine 2, aux catécholamines, au GIP, au GnRH, LH, FSH, à la TRH, TSH, prolactine et au glucagon, respectivement. La réponse de la 17 hydroxy-progesterone au test à l'ACTH permet d'écartier une forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales. On note par contre une élévation anormale du cortisol à l'injection de glypressine et à la prise orale de métoclopramide suggérant ainsi la présence de récepteurs illégitimes à la vasopressine et à la sérotonine, respectivement (Figure 3). À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie ciblée pour

bloquer ces récepteurs illégitimes et le seul traitement disponible lorsqu'il s'impose est la surrénalectomie unilatérale voire bilatérale. Un choix chirurgical se fait essentiellement en fonction des complications liées à l'hypercorticisme. Chez notre patient, nous avons opté pour un suivi compte tenu de l'absence de diabète à l'hyperglycémie orale provoquée, d'une tension artérielle bien contrôlée et une densitométrie osseuse normale.

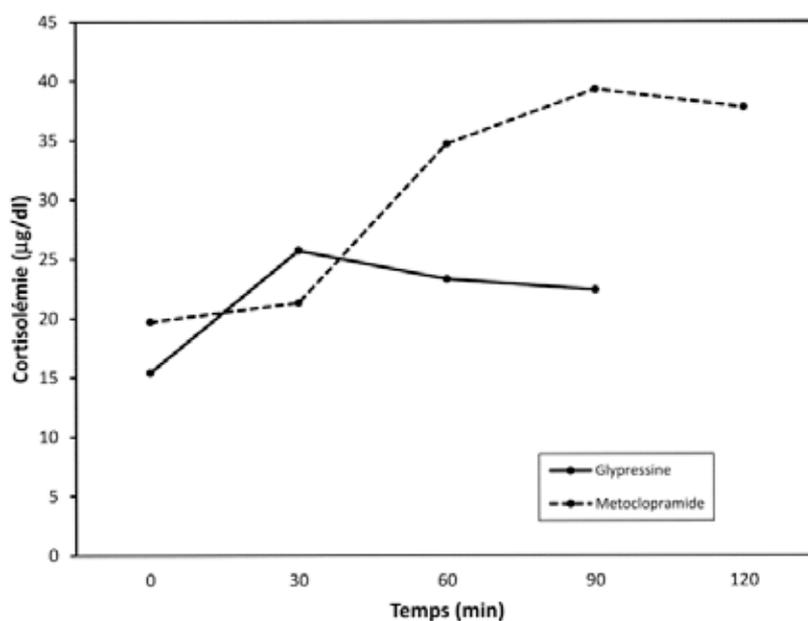
DISCUSSION

Les incidentalomes surrénaliens sont rapportés dans 5% de la population (2-4) et sont bilatéraux dans 10-15% (5). Ils sont responsables d'un syndrome de Cushing dans 35% des cas (4). L'HMBS est une cause rare de syndrome de Cushing (<1%) qui est le plus souvent subclinique (1).

Figure 3

Test à la glypressine (trait continu). élévation du cortisol de 66.9% après injection de glypressine 0.5 mg IV.

Test au métoclopramide (trait pointillé). élévation du cortisol de 99.5% après prise d'un comprimé de métoclopramide



En condition physiologique, la sécrétion de cortisol est régulée par l'ACTH via son récepteur spécifique de la mélanocortine de type 2, un récepteur couplé à une protéine G (RCPG), exprimé dans la zone fasciculée. En se fixant sur ce récepteur, l'ACTH induit une cascade enzymatique à l'origine de la production du cortisol. Dans l'HMBS, le cortisol est principalement régulé par des RCPG illégitimes. Ceux-ci peuvent ainsi induire une stéroïdogenèse en réponse à diverses hormones telles que le GIP, les catécholamines, la vasopressine, le glucagon, la sérotonine, l'angiotensine 2, la LH ou l'HCG (2). Parmi ceux-ci, les récepteurs illégitimes pour la vasopressine et la sérotonine sont les plus fréquents (6-8), comme illustré dans ce cas. Dans l'HMBS, l'ACTH est habituellement freiné en raison de l'hypercortisolisme. Il n'est cependant pas correct de parler de syndrome de Cushing ACTH indépendant car il a été démontré récemment une production ectopique d'ACTH par les cellules surrénaliennes (9). Dans l'HMBS avec syndrome de Cushing, 80% des patients ont un récepteur illégitime et 55% des patients en ont plusieurs (6-8). Ce sont ces récepteurs qui sont à l'origine de la formation de macronodules surrénaliens (1).

La présence de récepteurs illégitimes peut être mise en évidence au moyen de tests pharmacologiques selon le protocole de détection proposé par A. Lacroix (1). Les tests sont réalisés sur une période de trois jours après une nuit de jeûne. Au préalable, une suppression à la dexaméthasone 1mg/6h pendant 48h est réalisée afin de supprimer l'ACTH et écarter un éventuel effet de celui-ci sur la stéroïdogenèse (1). Voici les divers types de récepteurs illégitimes et les méthodes pour les détecter :

- *Le récepteur illégitime au GIP ou syndrome de Cushing alimentaire.* Le GIP est sécrété en réponse à une charge orale de lipide et de glucose (et non lors d'une injection du glucose IV) (1). La présence de récepteur illégitime pour le GIP peut donc être recherchée par un repas mixte (2). S'il est présent, le cortisol augmente en postprandial en réponse à une sécrétion physiologique de GIP alors que le cortisol à jeun est bas en raison de la suppression de l'ACTH. En revanche, s'il coexiste d'autres récepteurs illégitimes, le cortisol à jeun peut être élevé.
- *Le récepteur illégitime à la vasopressine.* Les récepteurs V2 et V3 sont exprimés de manière aberrantes contrairement au récepteur V1 qui peut être exprimé normalement dans le cortex surrénalien (10). Il serait donc plus correct de parler d'une réponse aberrante ou exagérée du cortisol selon le type de récepteur à la vasopressine (1). Le test consiste en l'injection de glypressine 0.5 mg IV mais il peut aussi être évalué par le test de posture qui stimule la sécrétion de vasopressine. Le type de récepteur ne peut être décelé sur base de ce test.
- *Le récepteur illégitime aux catécholamines.* L'élévation des catécholamines endogènes induit dans ce cas une élévation pathologique du cortisol dû à la présence de récepteurs β adrénergiques

ectopiques. Ils peuvent être mis en évidence par le test de posture (1).

- *Le récepteur illégitime à la LH/HCG.* L'hypercortisolisme est présent typiquement pendant la grossesse ou en post-ménopause et peut être évalué par le test à la LH-RH (1).
- *Le récepteur illégitime à la sérotonine* peut être révélé par le métoclopramide qui est un agoniste du récepteur 5HT4 (1).
- *Le récepteur illégitime à l'angiotensine* peut être évalué par un test de posture (1).

Le diagnostic est important car l'hypercortisolisme même frustré augmente la mortalité. Les principales causes de décès sont d'origines cardiovasculaire et infectieuse. Quel que soit l'étiologie du SC, la mortalité est multipliée par un facteur 2 l'année du diagnostic et reste plus élevée après traitement pour des suivis de 12 ans en moyenne par rapport aux contrôles (11). La qualité de vie est également altérée chez les patients en rémission de leur syndrome de Cushing (12). Le diagnostic du syndrome de Cushing subclinique est parfois difficile et les critères diagnostiques diffèrent selon les études (3, 13) : absence de signes cliniques de syndrome de Cushing, suppression insuffisante du cortisol au TSD 1 mg ($> 1.8 \mu\text{g/dl}$), cortisolurie de 24 h normale, cortisol sérique ou salivaire de minuit légèrement élevé, ACTH partiellement supprimé. Le DHEAs est souvent freiné. Des études ont montré un excès de morbi-mortalité en particulier cardiovasculaire chez les patients avec SC subclinique comparé aux patients présentant un adénome surrénalien non fonctionnel (14-16). Le taux de cortisol après TSD 1 mg apparaît comme un facteur indépendant de mortalité toute cause confondue (15).

Le traitement des HMBS dépend principalement de la sévérité de l'hypercortisolisme et de ses complications. La présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'une ostéoporose ou de manifestations neuropsychologiques est à prendre en considération. Dans les syndromes de Cushing sévères (cortisolurie $> 2x$ la limite supérieure de la normale), la surrénalectomie bilatérale est souvent nécessaire. Dans les cas moins sévères (cortisolurie $< 2x$ la limite supérieure de la normale), on privilégie une surrénalectomie unilatérale portant sur la surrénale la plus volumineuse ou sur la glande montrant une fixation plus élevée de l'iodocholestérol marqué (17). Les inhibiteurs de la stéroïdogenèse comme le kétoconazole ou la metyrapone peuvent aussi être envisagés. Certains récepteurs illégitimes peuvent faire l'objet de thérapies ciblées comme les analogues de la somatostatine dans le syndrome de Cushing alimentaire (2). Mais malheureusement, la réponse au traitement s'épuise rapidement quel que soit l'analogue de la somatostatine utilisé (y compris le pasiréotide) (18). Les β bloquants peuvent être utilisés dans le HMBS avec test de posture pathologique (2). Pour les autres récepteurs illégitimes, il n'existe pas à ce jour de thérapies ciblées. Un suivi annuel par biologie et scanner est recommandé dans les cas non chirurgicaux (1). Le choix thérapeutique n'est donc pas sans conséquence car il met en balance les complications

du syndrome de Cushing et celles d'une surrenalectomie bilatérale. La surrenalectomie bilatérale dans le SC (toute cause confondue) est responsable d'une crise d'insuffisance surrenalienne aiguë chez 9.3/100 patients-année et d'un taux de mortalité médian de 17% (19).

Des études récentes ont montré que les formes sporadiques étaient moins fréquentes qu'on ne le pensait. La mutation du gène *ARMCS* sur la tumeur est retrouvée dans plus de 50% des cas des HMBS (4, 20), en particulier chez des patients présentant une réponse aberrante au test de posture, à la vasopressine et au métoprololamide (2). Un screening familial est par conséquent recommandé au moyen d'un test de suppression nocturne à la dexaméthasone 1 mg (1), ce test étant plus sensible que la cortisolurie de 24 h dans le bilan des incidentalomes surrenaliens (21).

CONCLUSION

Nous rapportons le cas d'une HMBS de découverte fortuite compliquée d'un syndrome de Cushing subclinique dû à la présence de récepteurs illégitimes pour la vasopressine et la sérotonine.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant des macronodules surrenaliens, pensez à rechercher un syndrome de Cushing en réalisant un test de suppression nocturne à la dexaméthasone 1 mg. En cas de confirmation de l'hypercorticisme, recherchez la présence de récepteurs illégitimes.

RÉFÉRENCES

1. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ;23:245-59.
2. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:M45-60.
3. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1223-36.
4. Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol* 2015; 173:M121-31.
5. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 171:37-45.
6. Libé R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barande G *et al.* Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:129-38.
7. Hofland J, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Steenbergen J, de Herder WW, van Eijck CH *et al.* ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11 β -hydroxylase. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 13; 8:142.
8. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P *et al.* Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3531-6.
9. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomi-gni M, Boutelet I *et al.* Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013; 369:2115-25.
10. Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, Taketa K, Iwashita S, Matsumoto K *et al.* Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocrine* 2002 ;19:319-26.
11. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Can-negieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP *et al.* Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2277-84.
12. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, den Heijer M, Hermus AR. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *Eur J Endocrinol* 2012;167:687-95.
13. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 2015; 173:M61-71.
14. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA *et al.* Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87:4872-8.
15. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E *et al.* Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:396-405.

RÉFÉRENCES

16. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4462-70.
17. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T *et al.* Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:4417-24.
18. Preumont V, Mermejo LM, Damoiseaux P, Lacroix A, Maiter D. Transient efficacy of octreotide and pasireotide (SOM230) treatment in GIP-dependent Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 2011 ;43:287-91.
19. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J *et al.* Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3939-48.
20. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscip W *et al.* ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369:2105-14.
21. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-40.

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service d'Endocrinologie, CHU UCL Namur

CORRESPONDANCE

Dr. CORINNE JONAS

CHU UCL Namur
Service d'Endocrinologie
Avenue G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
081/42.32.85
corinne.jonas@uclouvain.be

Déficience en glycogène phosphorylase kinase hépatique, un diagnostic difficile

Coralie De Bruyne^{a,*}, Joseph Dewulf^b, Mina Komuta^c, Etienne Sokal^d

Hepatic glycogen phosphorylase kinase deficiency, a challenging diagnosis

Glycogen storage diseases (GSD) are inherited metabolic diseases characterized by glycogen accumulation in the liver and/or muscles. Among liver GSDs, glycogen phosphorylase-phosphorylase kinase deficiency is responsible for GSD Type IX or VI. GSD Type IX results from a glycogen phosphorylase kinase deficiency and is primarily caused by a damage to one of the four different genes coding for the enzyme subunits. The most commonly affected gene is PHKA2, located on X chromosome. These GSDs are usually suspected in the event of hepatomegaly, elevated liver transaminases, and increased postprandial lactate levels, with a trend towards hypoglycemia, though fasting is often well tolerated. The diagnosis is generally made based on enzyme activity measurement in red blood cells and confirmed by genetic analysis. In boys, however, some variants are not characterized by a decreased erythrocyte activity. As a result, and if clinical manifestations are suggestive, the genes involved in GSD IX and VI must be analyzed in order to exclude this diagnosis, with the PHKA2 gene being analyzed first, followed by the PYGL gene (GSD VI).

This report presents our assumptions and diagnostic reflections regarding a clinical case with hepatomegaly, as well as elevated transaminases and postprandial lactate levels. The genetic study allowed us to detect a mutation in the PHKA2 gene that is responsible for the X-linked GSD Type IX, though this condition had previously been excluded.

KEY WORDS

Glycogen storage diseases, phosphorylase kinase, PHKA2, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acid, ketones

La glycogénose de type IX est une maladie métabolique héréditaire, caractérisée par l'accumulation de glycogène dans le foie suite à la déficience en phosphorylase kinase.

Nous rapportons le cas d'un enfant présentant une hépatomégalie avec des transaminases et un lactate postprandial élevés, malgré une activité normale de la phosphorylase kinase érythrocytaire. Nous avons donc exclu, dans un premier temps, le diagnostic de glycogénose de type IX.

Cependant, l'étude génétique nous a permis de mettre en évidence une mutation délétère déjà rapportée dans la littérature dans le gène PHKA2, confirmant finalement le diagnostic de glycogénose de type IX liée à l'X. Cette situation souligne le piège de l'activité enzymatique phosphorylase kinase érythrocytaire normale dans le cas des variants appelés XLG2.

Que savons-nous à ce propos ?

La mesure d'activité enzymatique dans les globules rouges permet, en général, de faire le diagnostic de glycogénose de type IX.

Que nous apporte cet article ?

- Une activité enzymatique de la phosphorylase kinase érythrocytaire dans les normes ne permet pas d'exclure un diagnostic de glycogénose de type IX.
- Chez le garçon, certains variants ne présentent pas de diminution d'activité enzymatique érythrocytaire et donc, en cas de clinique suggestive, il est nécessaire d'analyser les gènes impliqués dans les glycogénoses IX et VI pour exclure ces diagnostics.
- Nous faisons également le point sur les diagnostics différentiels des glycogénoses hépatiques.

What is already known about the topic?

The diagnosis of glycogen storage disease Type IX can generally be made based on enzyme activity measurement in red blood cells.

What does this article bring up for us?

- Normal erythrocyte phosphorylase kinase activity does not exclude the diagnosis of GSD Type IX.
- Among boys, some variants are not associated with decreased erythrocyte enzyme activity. Thus, if clinical manifestations are suggestive, the genes involved in glycogen storage diseases IX and VI should be analyzed in order to exclude this diagnosis.
- In this article, we have also reviewed the differential diagnosis of liver glycogen storage diseases

INTRODUCTION

En postprandial, la glycémie augmente dans le sang et une partie du glucose est stockée sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénogenèse).

Le glycogène est un polymère de glucose arborescent, dont les unités sont liées entre elles par des liens osidiques α -1,4 et α -1,6. Lorsque les besoins en glucose augmentent, le stock de glycogène permet de libérer des unités de glucose. Ce mécanisme appelé glycogénolyse fait intervenir plusieurs enzymes dont la phosphorylase

kinase. Cette enzyme permet d'hydrolyser les liaisons α -1,4 du glycogène. Un déficit en glycogène phosphorylase ou en glycogène phosphorylase kinase entraîne une glycogénose (GSD – Glycogen Storage Disease).

Les glycogénoses sont des erreurs innées du métabolisme, majoritairement autosomiques récessives, qui sont caractérisées par l'accumulation anormale de glycogène dans différents tissus (1). Au moins quinze types de glycogénoses ont été identifiés et historiquement, numérotées selon la chronologie de leur description (Tableau 1).

Tableau 1 Caractéristiques des principales glycogénoses (GSD)1

	Déficiéce	Caractéristiques	Clinique	Biochimie	Traitement
GSD I (von Gierke)	Ia : Glucose-6-phosphatase (G6PC) Ib : Transporteur glucose-6-phosphate (SLC37A4)	Autosomique récessif Atteinte en bas âge Atteinte hépatique	Hépatomégalie Petite taille Hypertrophie rénale Saignements	Hypoglycémie néonatale Acidose lactique Faible tolérance au jeûne Hyperuricémie Hyperlipidémie	Alimentation nasogastrique continue Fécule de maïs Alimentation orale fréquente Transplantation hépatique
GSD II (Pompe)	α -1,4 glucosidase acide (ou « maltase acide ») lysosomiale (GAA)	Autosomique récessif Forme pédiatrique et adulte Atteinte musculaire	Myopathie proximale \pm cardiaque Infections respiratoires	\uparrow créatinine kinase	Remplacement enzymatique Mortalité précoce si pas de traitement
GSD III (Cori/Forbes)	Amylo-1,6-glucosidase (enzyme débranchante) (AGL)	Autosomique récessif IIIa : atteinte muscle IIIb : atteinte foie	Hépatomégalie évoluant en cirrhose Retard de croissance Splénomégalie Faiblesse musculaire	Hypoglycémie \uparrow transaminases Hyperlipidémie \uparrow créatinine kinase	Alimentation riche en hydrates de carbone et protéines Fécule de maïs Transplantation hépatique
GSD IV (Andersen)	Amylo- (1,4 \rightarrow 1,6) trans-glucosidase (enzyme débranchante) (GBE1)	Autosomique récessif Atteinte foie – muscle – système neurologique	Hépatomégalie évoluant en cirrhose Splénomégalie Retard croissance Myopathie Dysfonction neurologique		Décès dans la petite enfance Alimentation orale fréquente Transplantation hépatique
GSD V (Mc Ardie)	Myo-Phosphorylase (PYGM)	Autosomique récessif Atteinte musculaire	Douleurs musculaires Insuff. rénale	Myoglobulinurie Rhabdomyolyse \uparrow créat. kinase	Alimentation orale fréquente
GSD VI (Hers)	Phosphorylase hépatique (PYGL)	Autosomique récessif Atteinte hépatique	Hépatomégalie Retard croissance	Hypoglycémie Acido-cétose Hyperlipidémie	Alimentation orale fréquente
GSD VII (Tarui)	Phosphofructo Kinase musculaire (PFKM)	Autosomique récessif Atteinte musculaire	Faiblesse musculaire Crampes	Myoglobulinurie Rhabdomyolyse Hyperuricémie	
GSD IX	Phosphorylase Kinase (PHKA2, PHKB, PHKG2)	<u>Sous-unité α</u> Lié à l'X Foie et muscle	Hépatomégalie Retard croissance Myopathie	Hypoglycémie \uparrow transaminases Hyperlipidémie Cétose à jeun	Alimentation orale fréquente Fécule de maïs
		<u>Sous-unité β</u> Autosomique récessif Foie et muscle	Hépatomégalie Fibrose hépatique Retard croissance Myopathie		Alimentation orale fréquente Fécule de maïs Transplantation
		<u>Sous-unité γ</u> Autosomique récessif Foie et muscle			

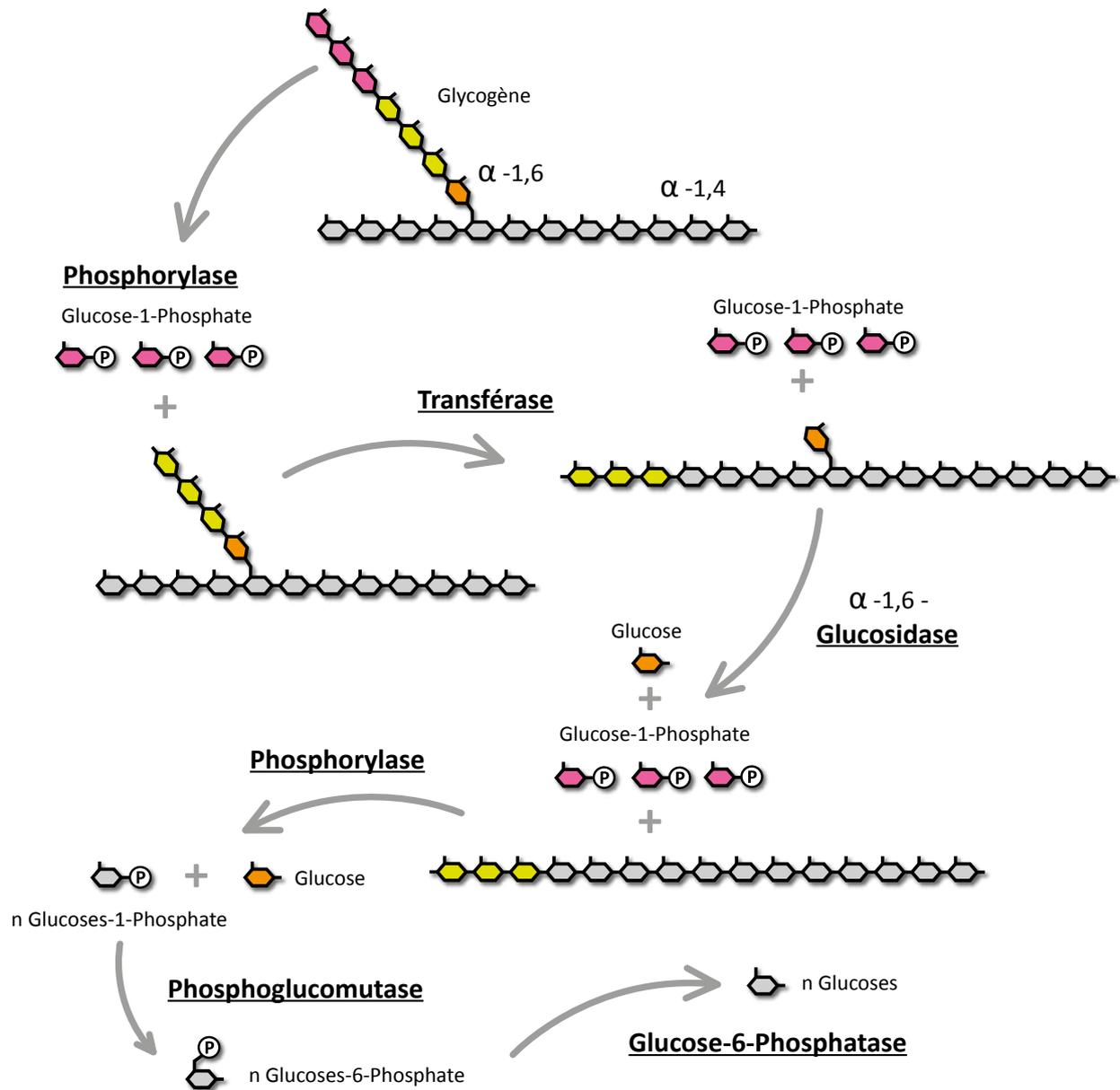
Rem : Les glycolyses de type X à XV sont très rares et ne sont donc pas développées dans ce tableau.

Normalement, la glycogène phosphorylase kinase est activée par phosphorylation et active à son tour la glycogène phosphorylase, qui a pour rôle de scinder les liaisons osidiques α -1,4 du glycogène (2) (Figure 1). En cas de déficit hépatique en glycogène phosphorylase (GSD VI) ou en glycogène phosphorylase kinase (GSD IX), les liaisons α -1,4 du glycogène ne peuvent plus être dégradées. Il y a donc une accumulation du polymère dans le foie, ce qui peut entraîner des symptômes cliniques et des troubles biochimiques.

La phosphorylase kinase est constituée de quatre sous-unités : α , β , γ et δ . Les sous-unités α et β ont une fonction régulatrice. L'unité γ contient l'activité catalytique et la sous-unité δ (ou calmoduline) est, quant à elle, dépendante de la concentration en calcium (3). Ces sous-unités sont codées par différents gènes et il existe également des isoformes spécifiques à certains tissus.

Le gène le plus fréquemment muté dans le cas des glycogénoses par atteinte du système phosphorylase – phosphorylase kinase, est le gène *PHKA* (lié à l'X), qui code pour la sous-unité α (3).

Figure 1 Schéma simplifié de la glycogénolyse



De plus, les différentes mutations dans ce gène peuvent être classées en deux sous-types biochimiques de glycogénose liée à l'X (XLG1 et XLG2) ; selon la mesure d'activité de la kinase dans les érythrocytes, normale ou déficitaire (2).

OBSERVATION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un jeune garçon roumain, âgé de deux ans et huit mois lorsqu'il nous est référé de Roumanie. À l'âge de 20 mois, une hépatomégalie avec augmentation des transaminases est découverte de manière fortuite, suite à un épisode de fièvre et émission de selles acholiques en l'absence d'ictère.

Il s'agit du premier enfant d'un couple de parents non consanguins. Il est né à 38 semaines d'aménorrhée par voie basse. Son poids de naissance était de 3,940 Kg (P 75) et il a présenté une légère détresse respiratoire transitoire suivie par monitoring. Il n'y a pas de notion d'hypoglycémie ou d'ictère néonatal.

L'enfant n'a aucun antécédent médical particulier. Dans ses antécédents familiaux, on note que le papa a souffert d'une hépatite A et que la grand-mère maternelle a quant à elle, présenté une stéatose hépatique avec cholécystectomie.

Au vu de la clinique, la démarche diagnostique a été, dans un premier temps, d'exclure les hépatopathies virales (absence d'immunité anti-HAV et les anti-Hbs à 184 UI/L, prouvant l'immunité vaccinale [réf : < 10 – négatif]) et auto-immunes (Ac anti-LKM1 négatifs, gammaglobulines à 9,5% [réf : 10 – 22]), ainsi que les infections virales à tropisme hépatique (sérologies négatives pour la Toxoplasmose, le Cytomégalovirus et l'Epstein-Barr virus).

Une maladie de Wilson (céruloplasmine à 28 mg/dL [réf : 20 – 60]), un déficit en α -1 antitrypsine (0,97 g/L [réf : 0,9 – 2]), une mucoviscidose (test à la sueur normal, élastase pancréatique dans les selles à 416 μ g/g de selles [réf : > 200 – normal]) et une intolérance au gluten (Ac anti-endomysium et HLA DQ2/DQ8 négatifs) ont également été exclus.

D'autres examens ont été effectués en Roumanie. Une échographie hépatique a mis en évidence la présence d'un foie de surcharge et l'élastométrie par Fibroscan® s'est révélée normale (stiffness : 3.8 KPa, IQR : 0.5 KPa). L'électrocardiogramme et l'électroencéphalographie étaient tous deux normaux. Les parents rapportant des épisodes réguliers de fatigue et de perte d'énergie, un profil glycémique a également été effectué chez le patient. Celui-ci s'est avéré normal, mis à part de rares épisodes d'hypoglycémies asymptomatiques (minima à 54,69 mg/dL, après 12 heures de jeûne). Une glycogénose est alors suspectée par les médecins roumains. L'enfant nous est donc envoyé pour une prise en charge, afin d'affiner le diagnostic.

À l'examen clinique, on note un garçon éveillé, avec un développement psychomoteur en relation avec son âge. Il a un poids, une taille et un périmètre crânien qui suivent la courbe du percentile 50.

L'examen cutané est normal. L'abdomen est souple, néanmoins, on constate une importante hépatomégalie à 7-8 cm du rebord costal. Le foie est élastique, lisse et nous n'observons pas de signe d'hypertension portale, ni de circulation collatérale abdominale. Le reste de l'examen clinique cardio-pulmonaire, neurologique et ORL est sans particularités.

D'autres examens complémentaires sont réalisés afin de compléter le bilan déjà effectué en Roumanie.

De nouvelles biologies sanguines montrent des enzymes hépatiques toujours perturbées, oscillant entre 188 et 723 U/L pour les GOT (AST) [réf 15 – 40 U/L], 185 et 673 U/L pour les GPT (ALT) [réf 10 – 40 U/L] et 87 et 401 U/L pour les GGT [réf < 60 U/L]. L'acide lactique est normal à jeun (1,1 mmol/L [réf : 0,5 – 2,2]), mais augmenté en postprandial (5,5 mmol/L) et le pyruvate est également élevé (0,32 mmol/L [réf : 0,03 – 0,10]). L'examen des urines rapporte la présence de corps cétoniques avec un taux élevé d'acide β -hydroxybutyrate (1599,4 mmol/mol de créatinine [réf : < 5]).

Les sels biliaires, l'ionogramme, l'hémogramme, le lipidogramme, le bilan martial et la fonction thyroïdienne sont quant à eux normaux.

En ce qui concerne les examens hépatiques, l'échographie du foie confirme l'hépatomégalie, ainsi qu'un parenchyme hyperéchogène homogène et une absence de lésion focale. Les contours hépatiques sont discrètement irréguliers en sous-capsulaire, mais il n'y a pas de signe d'hypertension portale. Il n'y a pas d'anomalies de la vésicule, ni de dilatation des voies biliaires.

Afin d'affiner la recherche du diagnostic, une biopsie hépatique est effectuée (Figure 2). L'image histologique en coloration de routine (hémalum-éosine) est, selon anatomopathologiste, suggestive d'une glycogénose. Cependant, la stéatose microvésiculaire plaide pour une maladie mitochondriale ou une maladie de surcharge des esters de cholestérols, qui sont donc des diagnostics différentiels à considérer.

L'analyse de l'activité de la lipase acide lysosomiale du patient, nous permet d'exclure le diagnostic de la maladie de stockage des esters du cholestérol (0,74 nmol/punch/h [réf : 0,37 – 2,30]). L'activité de la phosphorylase kinase dans les érythrocytes étant elle aussi normale (13,3 U/g d'hémoglobine [contrôle : 5,5 – 7]), nous excluons également le diagnostic de glycogénose de type IX.

Cependant, après discussion multidisciplinaire et étant donné les indices suggestifs d'une glycogénose par atteinte du système de la phosphorylase – phosphorylase kinase (hépatomégalie, bonne tolérance au jeûne, élévation des transaminases et du lactate en postprandial), nous procédons à des analyses génétiques qui mettent en évidence, par l'étude du gène *PHKA2*, la mutation connue c.556C>T (p. Arg186Cys) (3) à l'état hémizygoté. Ceci confirmant, finalement, le diagnostic de glycogénose hépatique de type IX, variant *XLG2* étant donné l'activité enzymatique érythrocytaire non diminuée.

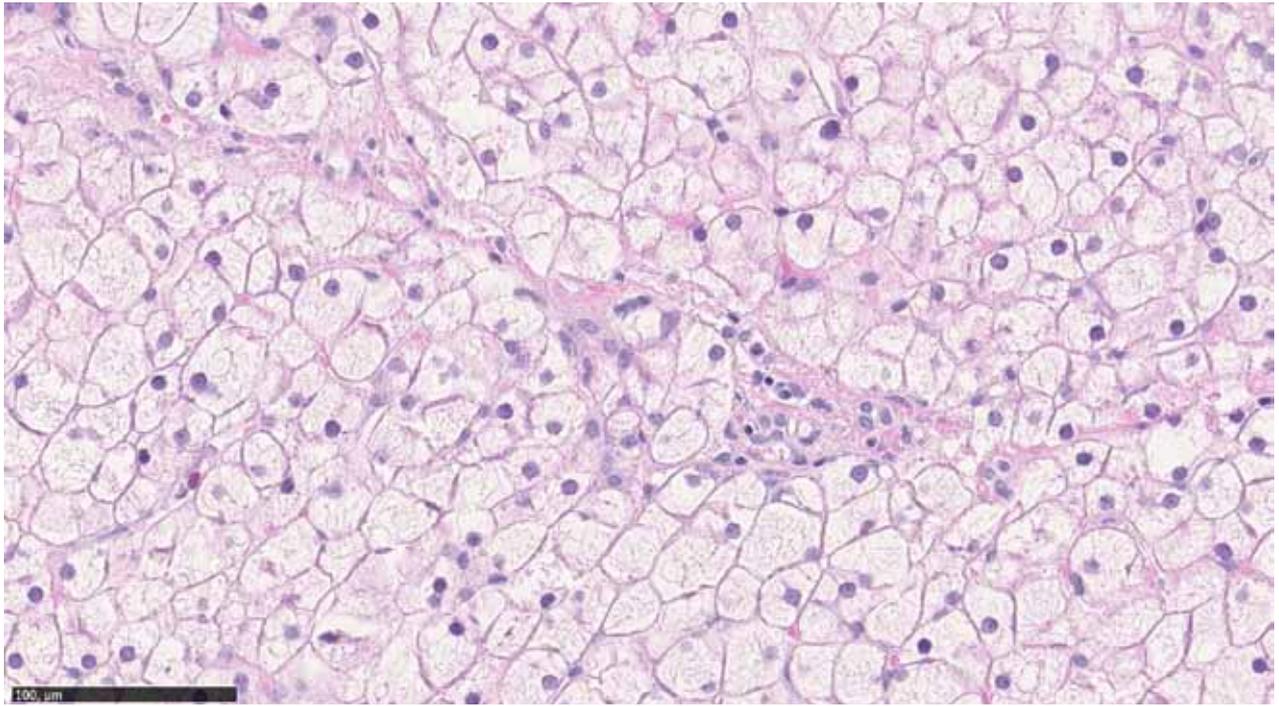


Figure 2.1 L'analyse histologique montre une architecture générale conservée. On relève néanmoins des hépatocytes augmentés de taille à cytoplasme clair, secondairement à la stéatose microvésiculaire diffuse; ne montrant pas de coloration intense au PAS (Periodic Acid Schiff). La coloration au trichrome de Masson objective quant à elle, une légère fibrose péri-cellulaire. L'image histologique en coloration de routine (hémalun-éosine) est, selon anatomopathologiste, suggestive d'une glycogénose.

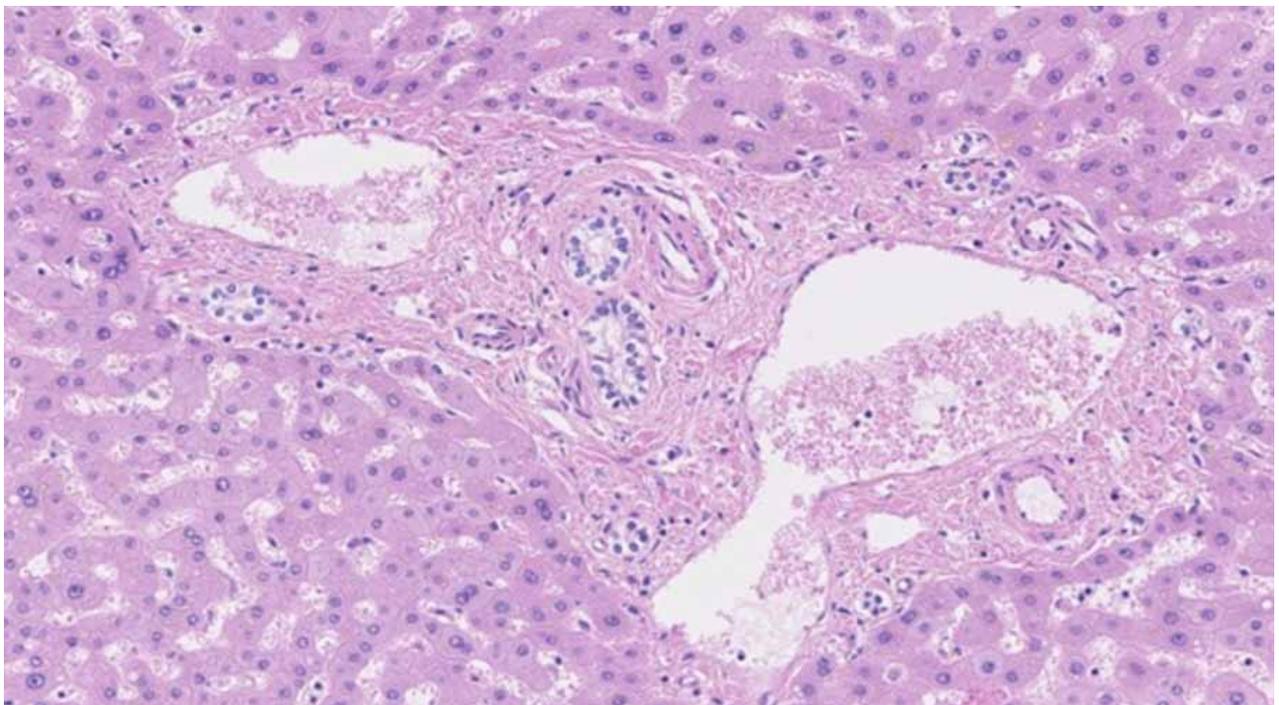


Figure 2.2 Image histologique d'une biopsie hépatique dans les limites de la normale.

DISCUSSION

La clinique du cas précité menait assez naturellement vers une pathologie hépatique ou à répercussions hépatiques.

Nous reprenons ici, de manière non exhaustive, les diagnostics différentiels (4) à évoquer devant une situation clinique similaire : hépatites virales et auto-immunes, infections virales de type Toxoplasmose, Cytomégalovirus et Epstein-Barr virus, maladie de Wilson, déficit en α -1 antitrypsine, intolérance au gluten, mucoviscidose, intolérance héréditaire au fructose, glycoséoses hépatiques (type I, III, IV, VI et IX), maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale, maladies de la β -oxydation des acides gras, maladie de surcharge en esters de cholestérol, certaines mucopolysaccharidoses.

Les équipes médicales ont procédé à de nombreux examens complémentaires afin d'affiner l'orientation du diagnostic et d'en exclure certains.

L'acidose lactique postprandiale et le rapport anatomo-pathologique ont dirigé les médecins vers une pathologie mitochondriale de la chaîne respiratoire (4), plutôt qu'une glycoséose.

Selon une ancienne étude réalisée par Willems *et al.*(5), les signes cliniques associés à la glycoséose de type IX sont les suivants : hépatomégalie (92%), hypercholestérolémie (76%), hypertriglycéridémie (70%), retard de croissance (68%), transaminases élevées (56%), retard de développement moteur (52%), cétose à jeun (44%).

La présence de lactate élevé n'est pas reprise dans les signes cliniques et biochimiques les plus fréquents de cette étude. Cependant, dans l'étude clinique plus récente de Davit-Spraul *et al.* (6), comprenant 45 patients suspectés d'avoir une glycoséose VI ou IX, et dans le rapport de 2011 de Goldstein *et al.*(2), il est rapporté qu'une hyperlactatémie postprandiale a été observée chez la plupart des patients affectés.

Une discussion entre les pédiatres et le laboratoire de biochimie génétique a permis de proposer des pistes de réflexion concernant les signes biochimiques retrouvés dans ce cas de glycoséose liée à une déficience en phosphorylase kinase.

En période de jeûne, le corps utilise le glucose circulant et libère des unités glucose à partir du glycogène. L'insuline diminue et le glucagon augmente, ce qui a pour effet d'activer la glycolyse, afin de libérer du glucose et d'éviter les hypoglycémies.

Mais, lorsqu'il n'y a plus de réserves de glycogène ou qu'elles ne peuvent être mises à profit par blocage métabolique, la néoglucogenèse hépatique et la β -oxydation des acides gras sont des voies métaboliques qui permettent de libérer les substrats énergétiques nécessaires à l'homéostasie.

Dans la glycoséose de type IX (et par extension dans le type VI), la phosphorylase kinase est déficiente et n'active donc pas la phosphorylase catalysant la réaction de phosphorylation du glycogène. Ceci entraîne un blocage de la libération des monomères de glucose et l'absence de dégradation du glycogène expose donc le malade aux hypoglycémies, durant les périodes de jeûne ou de besoin

catabolique accru comme un effort physique ou une infection par exemple.

En postprandial, l'insuline augmente et permet de mobiliser le glucose dans les hépatocytes et de maintenir une glycémie constante. La glycoséogenèse est alors activée, pour stocker les unités de glucose. Cependant, les réserves de glycogène du patient souffrant d'une glycoséose IX (et VI) sont saturées, puisque le glycogène n'est pas catabolisé durant les périodes de jeûne. Une partie du glucose en circulation ne peut donc pas être stocké et celui-ci est alors consommé par la glycolyse, formant du pyruvate et du lactate (Figure 3).

Il est à noter que d'autres voies métaboliques peuvent dégrader le glucose ne pouvant se lier au glycogène (Figure 4) :

- Voie des pentoses phosphates produisant de l'acide urique
- Production d'acides aminés à partir du pyruvate
- Entrée de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs
- β -oxydation produisant des corps cétoniques
- Lipogenèse et synthèse de cholestérol

L'équipe médicale avait exclu la déficience en phosphorylase kinase, puisque l'étude de l'activité érythrocytaire de celle-ci s'était révélée normale. Cependant, la discussion avec le laboratoire de biochimie génétique et une revue de la littérature scientifique a montré qu'il existe un sous-type de glycoséose de type IX lié à l'X dont l'activité enzymatique érythrocytaire reste normale (2,6,9). En effet, dans le gène *PHKA2* (lié au chromosome X), une cinquantaine de mutations pathologiques ont été identifiées (2). Celles-ci sont divisées en deux sous-types biochimiques, selon l'activité enzymatique dans les différents tissus. Dans le sous-type 1 (X-linked glycogenosis 1 – *XLG1*), l'activité de la phosphorylase kinase est déficiente dans les hépatocytes et dans les érythrocytes. Dans le sous-type 2 (*XLG2*), qui est plus rare, l'activité de la phosphorylase kinase est variable dans les hépatocytes, mais normale voire élevée dans les globules rouges, ce qui représente un piège pour le clinicien.

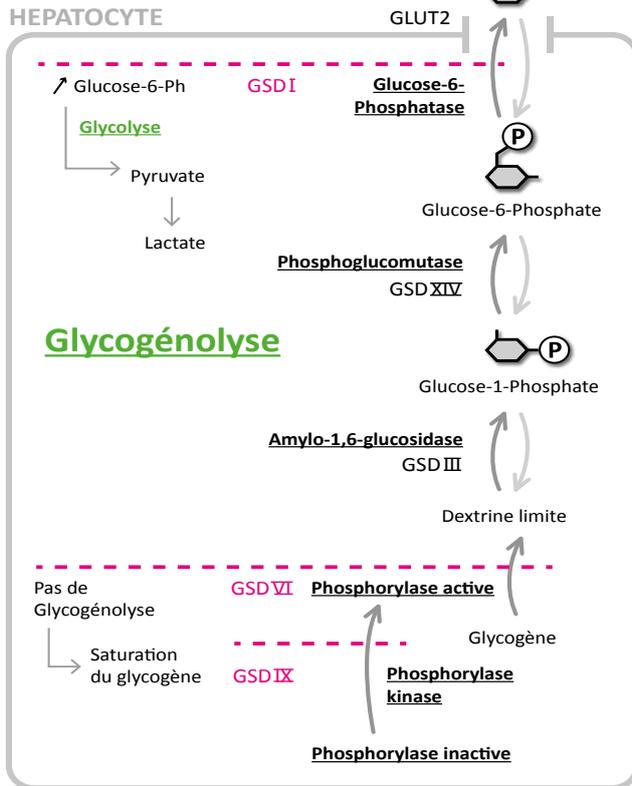
C'est pourquoi, une activité normale de la phosphorylase kinase érythrocytaire, ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de glycoséose IX. Le séquençage du gène *PHKA2* a mis en évidence la mutation c.556C>T (p.Arg186Cys) à l'état hémizygote ; alors que l'activité de la phosphorylase kinase érythrocytaire était normale. Le diagnostic de glycoséose de type IX a donc pu être fait à ce moment. Cette mutation a déjà été rapportée et fait partie du sous-type *XLG2* des glycoséoses de type IX liées à l'X (Figure 5).

En ce qui concerne le traitement, il n'existe pas de médication spécifique pour la glycoséose de type IX et celui-ci sera uniquement symptomatique. Les épisodes d'hypoglycémie seront évités par la prise de repas fréquents, riches en hydrates de carbone et en protéines. Il faut également éviter les périodes de jeûne prolongé, les grandes quantités de sucres simples et il est conseillé de prendre du dextrose avant un exercice physique

Figure 3 Explication de l'élévation de lactate postprandial, dans la glycogénose de type IX.

A jeûn :

↓ Insuline ↑ Glucagon



Post-prandial :

↑ Insuline ↓ Glucagon

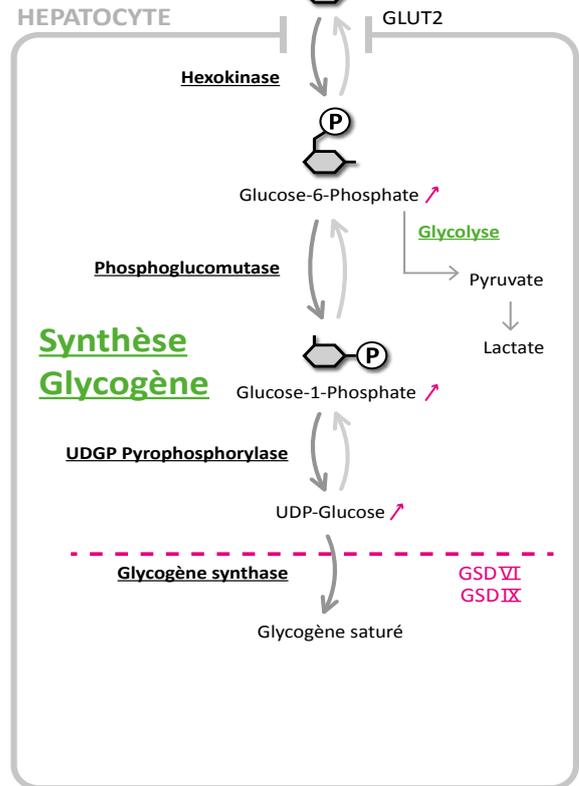


Figure 4 Voies métaboliques accessoires dans la glycogénose de type IX

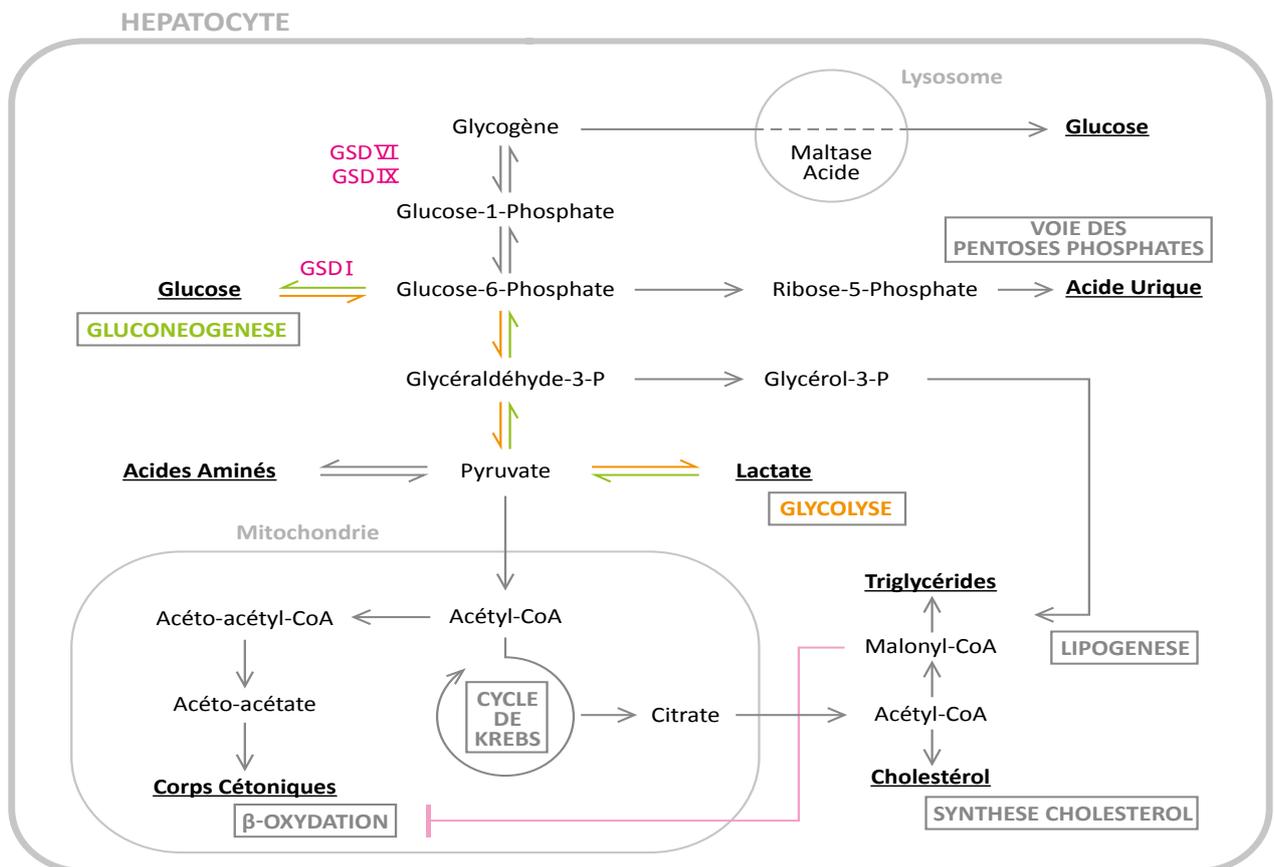
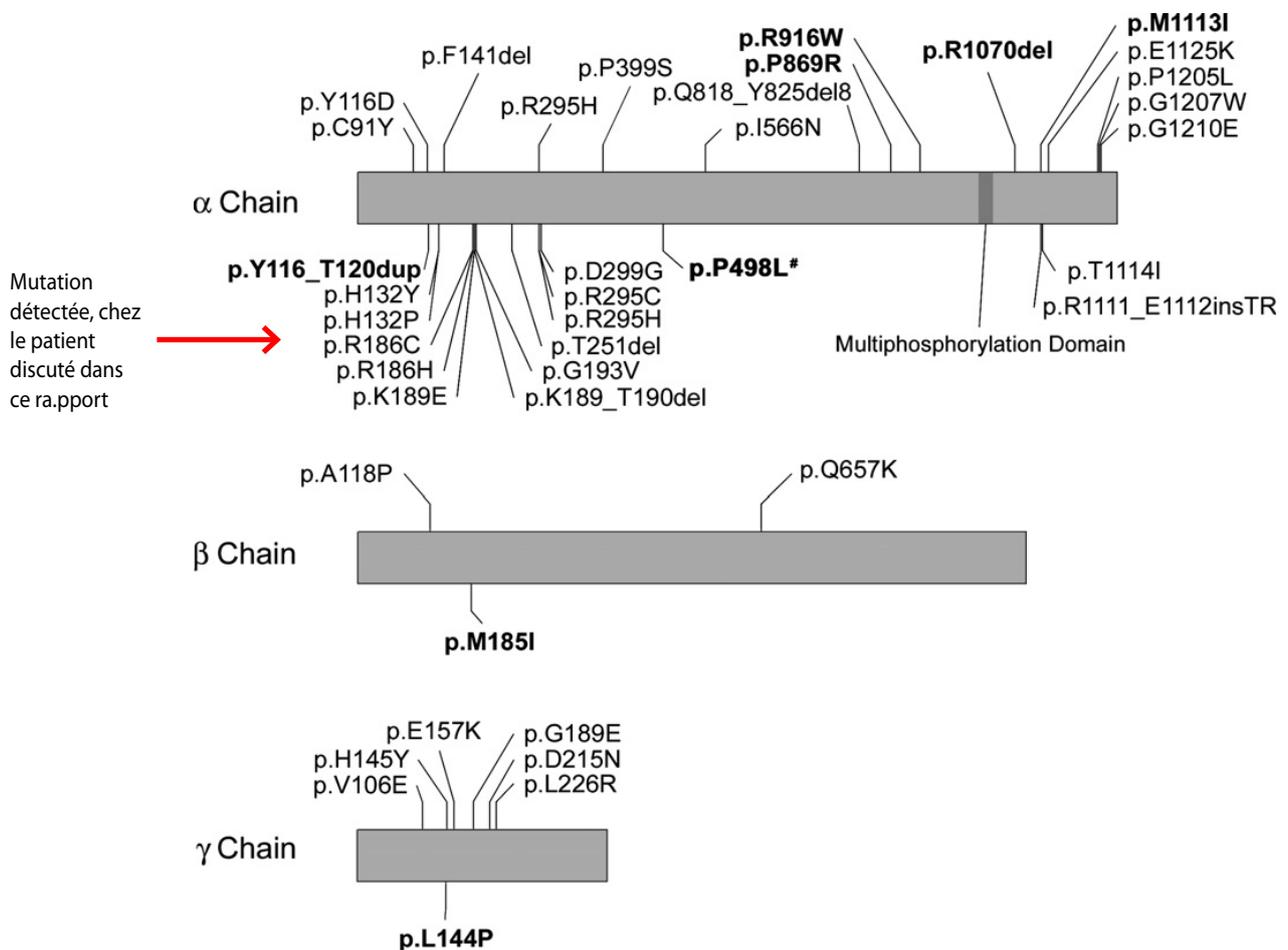


Figure 5

(Beauchamp et al., 2007) Substitutions et petites délétions (del), duplications (dup) et insertions (ins) d'acides aminés des sous-unités α (au-dessus), β (milieu) et γ (en-dessous) identifiées dans la littérature. Les mutations liées au phénotype XLG1 sont retranscrites au-dessus, et ceux associés à un phénotype XLG2 en-dessous, la barre représentant la sous-unité α .



intense. La prise de féculé de maïs (à raison de 1g/Kg) avant le coucher peut être nécessaire afin d'empêcher les hypoglycémies nocturnes et d'optimiser la croissance staturo-pondérale. Cependant, ces mesures diététiques pourront être abandonnées selon l'évolution de la clinique, puisque les symptômes de la glycogénose de type IX liée à l'X, ont tendance à s'améliorer avec l'âge adulte.

Il est également recommandé de suivre régulièrement l'évolution de la glycémie ainsi que la cétonémie, et enfin, suivre l'évolution par échographie du foie surchargé (2).

CONCLUSIONS

Les glycogénoses sont des maladies métaboliques rares dont le diagnostic n'est pas toujours évident. La déficience en phosphorylase kinase, est la glycogénose la plus fréquente (10). Elle est généralement évoquée devant une hépatomégalie, une élévation des transaminases hépatiques et du lactate postprandial avec une tendance aux hypoglycémies malgré un jeûne assez bien toléré.

Dans la majorité des cas de glycogénose de type IX lié à l'X (gène *PHKA2*), les symptômes sont modérés et d'évolution favorable, mais aucune corrélation génotype – phénotype n'a pu être démontrée jusqu'à présent. De plus, il a été rapporté que les patients ayant les mêmes mutations peuvent avoir des symptômes cliniques différents (2).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Penser à une glycogénose de type IX lorsqu'un patient se présente avec une hépatomégalie, une élévation des transaminases hépatiques et une hyperlactatémie postprandiale. Une tendance aux hypoglycémies peut être observée grâce à un profil glycémique, mais le jeûne est généralement assez bien toléré.
- Même si l'activité de la phosphorylase kinase est normale dans les érythrocytes, il est utile de procéder à une analyse génétique des gènes PHKA2 et PYGL afin d'exclure formellement une glycogénose de type IX, chez les garçons.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- Think of a glycogen storage disease type IX when a patient presents a hepatomegaly, elevated liver transaminases and postprandial high lactate. A tendency to hypoglycemia may be observed through a glycemic profile, but fasting is generally well tolerated.
- Even if the phosphorylase kinase activity is normal in erythrocytes, it is useful to conduct a genetic analysis of PHKA2 and PYGL genes, among boys, to formally exclude a type IX glycogen storage disease.

RÉFÉRENCES

1. Hendriksz CJ, Gissen P. Glycogen Storage disease. *Paediatrics and Child Health* 2010; 21(2): 84-89.
2. Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali, D. Phosphorylase Kinase Deficiency. *Gene Reviews - National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf* 2011. En ligne <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
3. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al. Glycogen Storage disease type IX : High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 88-99. doi:10.1016/j.ymgme.2007.06.007
4. Stephenne X, Sokal E. Les maladies hépatiques rares de l'enfant. En ligne <http://www.pediatrie.be/fr/les-maladies-hepatiques-rares-de-l-enfant/1183/2>
5. Willems PJ, Gerver WJ, Berger R, Fernandez J. The natural history of liver glycogenesis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients. *Eur J Paediat* 1990; 149(4): 268-271.
6. Davit-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, Valayanopoulos V, Labrune P, Habe D, et al. Liver glycogen Storage diseases due to phosphorylase system deficiencies : Diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. *Mol Gen Metab* 2011; 104: 137-143. doi:10.1016/j.ymgme.2011.05.010
7. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw-Hill Medical, 2009.
8. Rawn JD. *Traité de biochimie*. De Boeck Université, 1990.
9. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen Storage disease types VI and IX : long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Gen Metab* 2014; 113: 171 - 176. doi:10.1016/j.ymgme.2014.09.005
10. Bali DS, Goldstein J, Fredrickson K, Rehder C, Boney A, Austin S, et al. Variability of disease Spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHG2 gene. *Mol Gen Metab* 2014; 111: 309-313. doi:10.1016/j.ymgme.2013.12.008

AFFILIATIONS

- ^a Médecin Assistant Candidat Clinicien Spécialiste (MACCS) en pédiatrie, UCL, Belgique
 - ^b Médecin Assistant Candidat Clinicien Spécialiste (MACCS) en Biologie Clinique - Laboratoire de Biochimie Génétique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
 - ^c Service d'Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
 - ^d Service de Gastro-Entérologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique –IREC, UCL, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. CORALIE DE BRUYNE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pédiatrie
B-1200 Bruxelles
coralie.debruyne@student.uclouvain.be

Introduction

Benoit Boland^{1,3}, Pascale Cornette^{1,3}, Sophie Jassogne³, Marie de Saint-Hubert^{2,3}, Didier Schoevaerdt^{2,3}

Le vieillissement démographique incite à l'innovation et la créativité. La vieillesse est à part entière une phase du cycle vital, avec ses souffrances et sa beauté. Elle apporte quelque chose de plus que la jeunesse. Une forme de recul à l'égard de la réalité. Pourtant, la société et l'hôpital ont encore du mal à composer avec elle et lui donner droit de cité.

Le Professeur Christian Swine a consacré sa carrière à rencontrer des patients âgés. Il a imaginé, défini et installé une nouvelle spécialité gériatrique centrée sur la personne et la santé, et non plus sur la maladie. Il a valorisé un travail en équipe, donné la parole au patient et à sa famille, formé des professionnels et réfléchi à la manière d'apporter des soins cohérents et justes aux aînés les plus fragiles. De cette manière, il a installé durablement la médecine gériatrique dans les hôpitaux académiques de notre Université et participé à son développement académique

À l'occasion de l'éméritat du Professeur Christian Swine, le réseau gériatrique universitaire namurois (CHU UCL Namur) et le service de gériatrie des Cliniques universitaires Saint-Luc ont organisé en juin 2016 une séance académique, dont trois exposés sont résumés dans les pages suivantes.



AFFILIATIONS

- ¹ Services de gériatrie des Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Woluwe-Saint-Lambert
- ² Services de gériatrie des Cliniques universitaires CHU UCL Namur - site Godinne, Avenue G.Thérasse, 1-B-5530 Yvoir
- ³ Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), Université catholique de Louvain, Belgique

La gériatrie, une jeune spécialité

Pr. THIERRY PEPERSACK

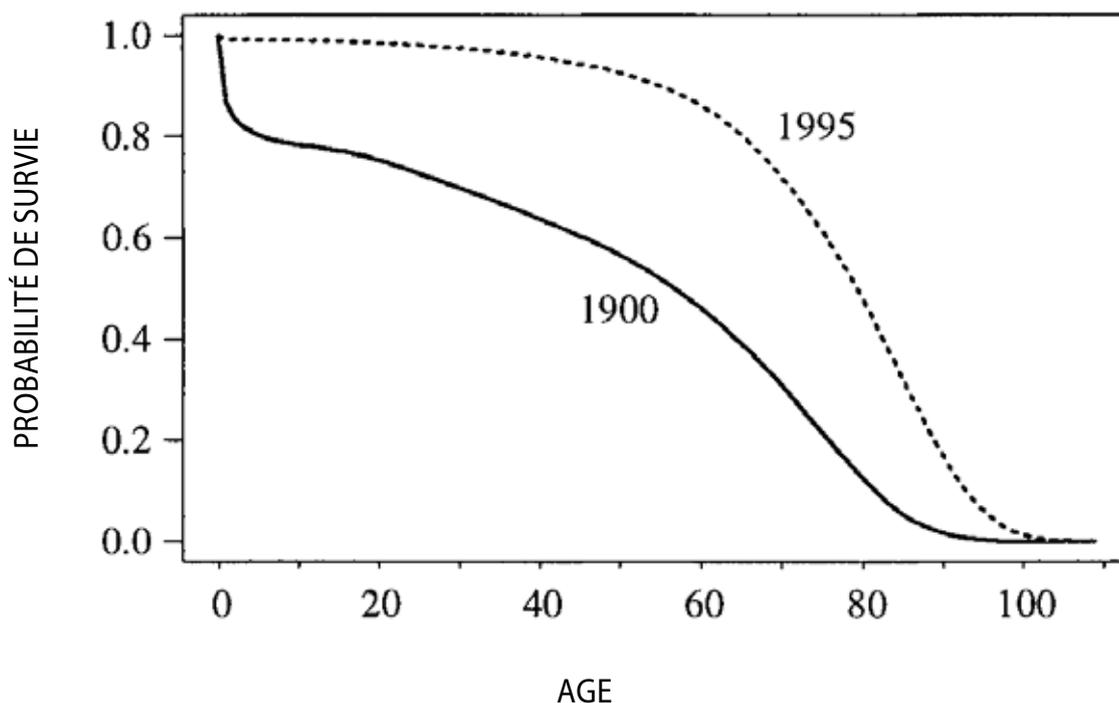
Gériatre, Centre Hospitalier Universitaire St-Pierre, Bruxelles
Université Libre de Bruxelles

Résumer en quelques lignes l'évolution de la gériatrie en Belgique au cours des 50 dernières années peut paraître une mission impossible. C'est en 1950 qu'est fondée la Société Belge de Gérontologie et de Gériatrie (SBGG). Deux ans plus tard, c'est l'Association Internationale Francophone de Gériatrie qui voit le jour à Liège. Les pionniers de la SBGG dont fait partie le Professeur Christian Swine ont réussi à faire reconnaître la Gériatrie en 1987, année à laquelle apparaît le premier Arrêté Royal la concernant. Les choses se sont accélérées depuis l'an 2000, année de la création au Ministère d'une cellule qualité pour la gériatrie. En 2005, paraît l'Arrêté Royal définissant la gériatrie comme une spécialité autonome. C'est en 2007 qu'est instauré le Programme de soins pour les patients gériatriques (PSG) dans les hôpitaux, qui sera évoqué plus loin.

LONGÉVITÉ ET ESPÉRANCE DE VIE

Une série de concepts est arrivée pendant la carrière du Pr. Christian Swine. Un premier concept, relatif à la démographie, est la longévité. Chaque espèce animale est définie par une longévité qui, chez l'humain, est d'à peu près 100 ans, même s'il y a des exceptions célèbres comme par exemple celle de Jeanne Calment. L'espérance de vie est, elle, la moyenne du nombre d'années qui sont à vivre. Chose d'extraordinaire, car unique dans l'histoire de l'humanité, l'espérance de vie à la naissance a fait au cours du 20^{ème} siècle un bond de 20 à 30 ans. En 1900, une époque que décrit Zola, il y avait plus de 20% de la population qui décédait avant d'atteindre l'âge de 10 ans à cause de la précarité, des infections, la mortalité périnatale. La courbe d'espérance de vie qui était alors sigmoïde tend à se « rectangulariser » (1) (Figure 1) : peu de mortalité durant des décennies de vie, puis un taux élevé durant le 4^{ème} âge. En Belgique on considère qu'une dame

Figure 1 Évolution de la courbe de survie au cours du temps



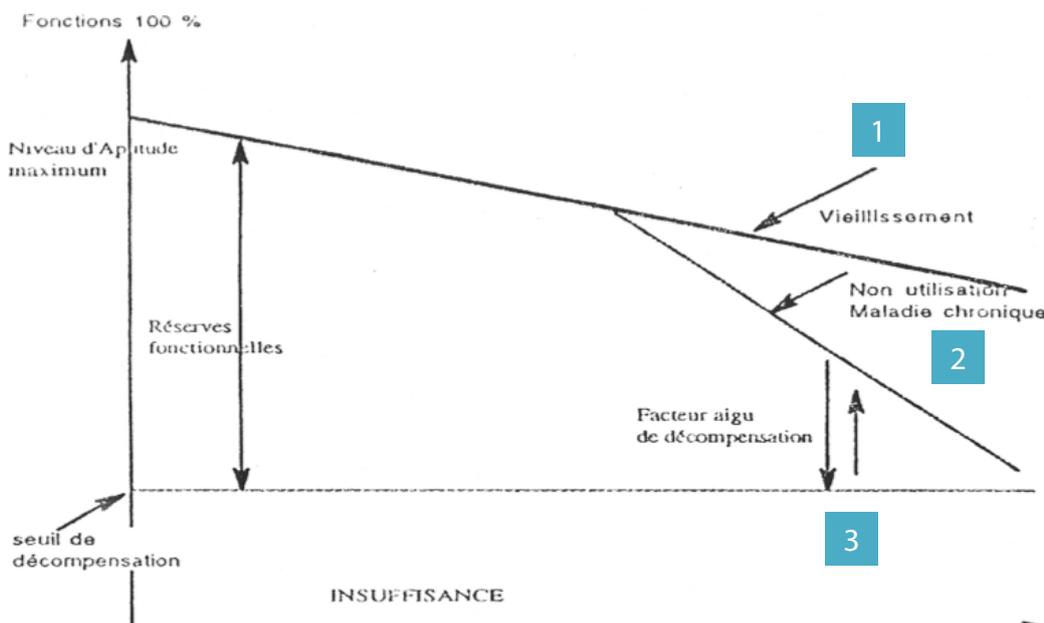
de 80 ans vivant à la maison, malgré une demi-douzaine de morbidités concomitantes (telles qu'une ostéoporose, une arthrose, une hypertension, une fibrillation auriculaire...), va en moyenne vivre encore 8 ans, dont environ 4 ans en bonne santé fonctionnelle, puis 4 ans en état de dépendance voire grabataire. La compression de la morbidité est une hypothèse qui est apparue en 1980, dans le *New England Journal of Medicine*, par Fried (2) qui avance que si cette dame de 80 ans reçoit une bonne prise en charge de ses problèmes de santé, incluant dans son cas une anticoagulation pour sa fibrillation auriculaire, elle pourrait probablement vivre encore 7.5 ans en bonne santé, jusqu'à la survenue d'une hémiplégie 6 mois avant son décès. Ce modèle de Fried a été validé 20 ans plus tard dans une partie particulière de la population (3-8).

En étudiant la santé au cours du temps d'anciens étudiants californiens qui se prêtaient à des examens médicaux annuels, on observe que ceux d'entre eux qui atteignaient la longévité de l'espèce humaine sans avoir trop de maladies et de dépendances fonctionnelles partageaient trois caractéristiques : ils n'étaient pas obèses, ne fumaient pas et dépensaient chaque semaine beaucoup d'énergie sous forme d'exercices physiques. On retrouve là des facteurs de risque qui concernent les maladies cardiovasculaires et des maladies neurologiques. Un des rôles de la gériatrie moderne est d'essayer de comprimer la morbidité des patients.

LA FRAGILITÉ ET LE MODÈLE 1+2+3

La fragilité est un autre concept majeur, auquel le Professeur Christian Swine a grandement contribué. Sa définition reste difficile à établir, même si sa reconnaissance par les équipes de gériatrie est assez aisée. La fragilité peut être décrite par le modèle 1 + 2 + 3 du Prof Jean-Pierre Bouchon, gériatre parisien, qui superpose trois processus pour expliquer l'évolution d'une fonction durant la vie adulte (Figure 2) (9). Il y a d'abord le vieillissement physiologique normal, qui n'atteint jamais la ligne en pointillés représentant le seuil au-dessous duquel une dépendance fonctionnelle survient. Le vieillissement normal n'explique pas les chutes, ni l'incontinence urinaire, ni les troubles cognitifs significatifs. S'ajoutent sous forme d'une 2^{ème} pente les maladies chroniques, dont l'âge est le facteur de risque premier. On ne voit (presque) pas d'AVC chez des gens jeunes, ni de démence, ni d'ostéoporose. Si elles surviennent, les maladies accélèrent la pente vers le seuil d'incapacité (ligne en pointillés). Le 3^{ème} processus est un événement aigu, qui vient précipiter la diminution de la fonction en question, heureusement souvent de façon en partie au moins réversible. On peut imaginer, sur la plan de la fonction de locomotion, une dame octogénaire qui marche moins vite (par effet du vieillissement de l'appareil locomoteur), qui aussi développe une gonarthrose et une maladie de Parkinson (maladies altérant sa marche), et qui chute par hypotension orthostatique (événement aigu, ici iatrogène si il est associé à la prise d'un médicament) et subit une fracture du col du fémur. La fragilité est la situation qui précède l'incapacité fonctionnelle.

Figure 2 Règle de 1+2+3 : composantes du déclin fonctionnel (référence 9)



LES SYNDROMES GÉRIATRIQUES

Les syndromes gériatriques sont un autre concept qui a émergé et qui transforme - ou devrait le faire - la médecine actuelle. Ces syndromes partagent des caractéristiques communes : une prévalence qui augmente avec l'âge, un impact sur la qualité de vie ou sur la dépendance fonctionnelle, une origine plurifactorielle (intriquant des maladies et des événements aigus, dans le modèle de JP Bouchon, (Figure 2), et l'importance d'un traitement multifacette (10).

Le syndrome gériatrique se distingue du syndrome internistique qui lui correspond à une entité spécifique sur les plans clinique, physiopathologique et thérapeutique. Par exemple, le syndrome de Cushing est spécifique sur les plans physiopathologique (hypercorticisme), clinique (atteintes caractéristiques au niveau cutané, musculaire, osseux, artériel, métabolique, ...), et thérapeutique (normalisation de la concentration en glucocorticoïdes).

En gériatrie, les principaux syndromes gériatriques – chutes, état confusionnel aigu – sont autant de défis posés aux équipes pluridisciplinaires

LE PROGRAMME DE SOINS POUR LES PATIENTS GÉRIATRIQUES

La gériatrie, spécialité hospitalière, vise avant tout l'amélioration ou la préservation des capacités fonctionnelles des personnes âgées, malgré leurs problèmes de santé. Elle évalue leurs ressources autant que leurs déficits, et essaie de promouvoir leurs ressources et leur insertion sociale. Le professeur Christian Swine a été un des fers de lance pour développer en Belgique le programme de soins pour les patients gériatriques (PSG) à l'hôpital, qui repose sur cinq axes. Les unités d'hospitalisation, l'hôpital de jour gériatrique, les consultations, la liaison interne (équipe mobile, de consultation), et la liaison externe. C'est en amont des unités d'hospitalisation qu'il convient d'investir afin de détecter la fragilité avant que les personnes âgées ne se trouvent à l'hôpital avec une fracture de hanche. On sait par exemple que deux tiers des chutes des personnes âgées qui vivent à domicile sont susceptibles d'être prévenues si l'on détecte cette fragilité locomotrice et qu'on les prend en charge. La faiblesse actuelle du PSG est le manque de gériatres. Et sa force est le dynamisme de ses équipes pluridisciplinaires.

DES PIONNIÈRES DE LA GÉRIATRIE

Les grandes avancées en gériatrie sont les réalisations de grandes dames, qui lui ont donné ses lettres de noblesse, lors d'approches par une médecine basée sur des preuves, en particulier pour les principaux syndromes gériatriques. Sharon Inouye, de Boston, a étudié le *delirium* (également appelé l'état confusionnel aigu) d'abord lors d'études observationnelles qui ont identifié les facteurs prédisposant et ceux précipitant le *delirium*, puis par des travaux diagnostiques au cours desquels elle a développé

la *Confusion Assessment Method* (CAM), et enfin par des études randomisées qui ont montré la possibilité d'en prévenir la moitié de cas à l'hôpital (11-15).

Linda Fried a éclairé le concept de la fragilité, en définissant un phénotype de fragilité, qu'elle a validé en termes de survie. Ce phénotype est basé sur cinq critères, qui sont autant de diminutions : le poids, la force musculaire, la masse musculaire, de résistance physique, et la vitesse de marche (16).

Mary Tinetti, de l'Université de Yale, s'est intéressée à la prévention des chutes, en identifiant ses facteurs de risque et leur modification. Ses travaux ont démontré une diminution de deux tiers des chutes des personnes âgées à domicile (17,18).

À l'UCL aussi, nous avons des dames qui sont pionnières pour la gériatrie. Pascale Cornette a défendu sa thèse en 2005, consacrée à la fragilité, durant laquelle elle a développé le SHERPA - un score du risque de déclin fonctionnel - en suivant l'évolution de patients âgés admis dans le service des urgences des cliniques universitaires de Godinne et de Saint-Luc (19). Anne Spinewine, dans le domaine de la prescription des médicaments, a présenté sa thèse de doctorat en 2006 dans le service de gériatrie du Pr. Swine, démontrant l'impact positif d'un pharmacien hospitalier clinicien ; elle poursuit ses travaux avec Olivia Dalleur et Benoit Boland (20). Marie de Saint-Hubert, dans sa thèse finalisée en 2010, a clarifié l'association entre la fragilité et l'immuno-sénescence (21). Aux côtés de ces trois dames mousquetaires, Didier Schoevaerdt fait d'Artagnan, et a étudié (et combattu) les microbes multi-résistants, à propos desquels il a rédigé sa thèse de doctorat (22).

LA QUALITÉ DE VIE

Les échelles évaluant la qualité de vie sont surtout en rapport à la maladie ou au traitement, en oncologie par exemple. Puisque la qualité de vie individuelle prime au grand âge, des gériatres à Dublin ont étudié les domaines de qualité de vie individuelle et développé l'échelle SEIQOL qui couvre les domaines médical, relationnel, affectif, spirituel, religieux, gastronomique, sexuel (23). Ils ont demandé aux patients âgés de ranger par ordre d'importance les domaines de qualité de vie. C'est la qualité de vie médicale qui a été placée en dernière position, alors que la qualité de vie relationnelle et affective est arrivée première.

Une manière de définir la qualité de vie, c'est interroger son sens. Un mot qui en français en a trois : la direction (axiale), la perception (sensorielle), et la valeur (spirituelle) (24). La direction d'une vie se révèle par l'intérêt porté en gériatrie à l'histoire de vie de la personne, qui permet de la considérer non pas en objet de soin mais en sujet et en citoyen qui a créé la société dont nous bénéficions. La sensorialité est également à prendre en considération, par exemple quand se pose la question d'une sonde nasogastrique à une personne âgée présentant des troubles de la déglutition. À laquelle s'ajoute la dimension des valeurs et de la spiritualité de la personne âgée, qui ainsi peut être placée au centre des soins qu'elle reçoit.

RÉFÉRENCES

1. Wilmoth JR, Horiuchi S. Rectangularization revisited: variability of age at death within human populations. *Demography* 1999; 36: 475-495.
2. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303: 130-135, doi:10.1056/NEJM198007173030304.
3. Fries JF. Compression of morbidity in the elderly. *Vaccine* 2000; 18: 1584-1589.
4. Fries JF. Aging, cumulative disability, and the compression of morbidity. *Compr Ther* 2001; 27: 322-329.
5. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80: 245-250.
6. Fries JF. Frailty, heart disease, and stroke: the Compression of Morbidity paradigm. *Am J Prev Med* 2005; 29: 164-168, doi:10.1016/j.amepre.2005.07.004.
7. Fries JF. The compression of morbidity. 1983. *Milbank Q* 83, 801-823, doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00401.x (2005).
8. Hubert HB, Bloch DA, Oehlert JW, Fries JF. Lifestyle habits and compression of morbidity. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2002; 57: M347-351.
9. Bouchon JP. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie? *Rev Prat* 1984; 34: 888-892.
10. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55: 780-791, doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x.
11. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165, doi:10.1056/NEJMra052321.
12. Inouye SK, Bogardus ST, Jr, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM, Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 48: 1697-1706.
13. Inouye SK. et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-676, doi:10.1056/NEJM199903043400901.
14. Inouye SK, Charpentier P. A. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275, 852-857.
15. Inouye SK et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine* 1990; 113, 941-948.
16. Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001; 56: M146-156.
17. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003; 348: 42-49, doi:10.1056/NEJMcp020719.
18. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-1707, doi:10.1056/NEJM198812293192604.
19. Cornette P. et al. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *European journal of public health* 2006; 16: 203-208, doi:10.1093/eurpub/cki054.
20. Spinewine A. et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370: 173-184, doi:10.1016/S0140-6736(07)61091-5.
21. Bodart G. et al. Somatotrope GHRH/GH/IGF-1 axis at the crossroads between immunosenescence and frailty. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1351: 61-67, doi:10.1111/nyas.12857.
22. Schoevaerdts D. et al. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 12, doi:10.1186/1471-2334-11-12.
23. Hickey AM. et al. A new short form individual quality of life measure (SEIQoL-DW): application in a cohort of individuals with HIV/AIDS. *BMJ* 1996; 313: 29-33.
24. Corten P, Mercier C, Pelc, I. "Subjective quality of life": clinical model for assessment of rehabilitation treatment in psychiatry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994; 29: 178-183.

Pharmacie clinique et gériatrie

Pr. ANNE SPINEWINE

Pharmacien, Louvain Drug Research Institute, Clinical Pharmacy Research Group (LDRI/CLIP)

Faculté de Pharmacie et Sciences Biomédicales, Université catholique de Louvain

CHU UCL Namur, Département de Pharmacie

En m'inspirant du thème des utopies choisi par l'UCL en cette année 2016, j'ai choisi les mots « audace » et « esprit critique » pour décrire quelques exemples d'innovation en cours et à venir pour une meilleure utilisation des médicaments chez les patients âgés. Je suis pour cela repartie du parcours de pharmacie clinique que j'ai débuté dans le service de gériatrie du Professeur Swine.

DE L'AUDACE ET DE L'ESPRIT CRITIQUE

Dès le début de ma thèse de doctorat en 2002, nous avons osé aborder deux domaines nouveaux, ceux de la prescription médicamenteuse appropriée et de l'interdisciplinarité. La porte du service de gériatrie de Godinne m'a été ouverte pour venir y mener un projet d'évaluation de la qualité d'utilisation des médicaments. Il fallait à son chef de service une audace certaine pour accueillir une collègue venant observer la pratique médicale et trouver des pistes pour optimiser l'utilisation des médicaments. Des interviews avec des médecins, des focus groupes avec des patients, et un mois d'observation dans deux services de gériatrie dont celui à Godinne nous ont permis d'observer que la prescription inappropriée est fréquente, et que pourraient être améliorés le conseil au patient ainsi que l'information au médecin généraliste à propos des médicaments à la sortie du patient (1).

Suite à ce premier travail, le Professeur Swine a permis que soit testé un nouveau modèle, celui de pharmacie clinique. La pharmacie clinique est une discipline où le pharmacien est amené à être proche du patient et des autres intervenants, et essaie de faire bénéficier de ses compétences en pharmacologie et pharmacothérapie. Un article écrit dans le *Louvain Médical* (2) au début de ce travail faisait le point sur la pharmacie clinique qui, à l'époque, n'existait pas en Belgique. Cet article proposait que cette discipline soit développée en Belgique en raison de nombreux avantages espérés et de réelles opportunités dans le cadre de l'évolution des soins de santé.

Nous avons conduit une étude contrôlée randomisée pour évaluer la valeur ajoutée de la collaboration avec un pharmacien clinicien. La moyenne d'âge des patients en unité de gériatrie était de 82 ans. Le pharmacien intervenait en faisant une révision structurée de la médication, et proposait d'arrêter des médicaments, d'en ajouter des nouveaux, ou de modifier d'autres aspects

de la prescription comme par exemple les posologies. Cette étude a montré une amélioration statistiquement significative de la qualité de la prescription des médicaments entre l'entrée et la sortie du patient. L'impact clinique de ces conseils a été considéré comme significatif puisque nous avons observé, par séjour et par patient, en moyenne cinq interventions à impact modéré et deux interventions à impact majeur pour le patient.

Cette thématique a été source de projets également aux Cliniques universitaires Saint-Luc. À titre d'exemple, une étude a observé que parmi des patients âgés à profil gériatrique admis par les urgences, une admission sur quatre est reliée aux critères STOPP/START de prescription possiblement inappropriée (4). Une autre étude, également menée faite dans le cadre de la gériatrie de liaison à St-Luc, a montré que l'utilisation de cette grille STOPP/START permettait de doubler l'arrêt des médicaments potentiellement inappropriés à la sortie du patient, et qu'une bonne partie des modifications étaient maintenues (5).

La pharmacie clinique s'est développée en Belgique autour de binômes gériatre-pharmacien, comme par exemple à Gand à propos de la détection d'effets secondaires et de recommandations de pharmacie clinique; à Leuven où a été développé l'outil RASP adapté au milieu hospitalier; ou à la VUB où sont étudiées les discordances médicamenteuses chez les personnes âgées et les aides électroniques pour la détection des interactions médicamenteuses.

La pharmacie clinique a bénéficié en 2007 d'un financement par le Service Public Fédéral

pour initier dans les hôpitaux belges des projets pilotes évaluant son intérêt. Une cinquantaine d'hôpitaux ont ainsi pu démarrer des activités, bien souvent dans les services de gériatrie. Aujourd'hui, de nombreux hôpitaux en Belgique ont un pharmacien clinicien attaché à temps partiel ou à temps complet au service de gériatrie.

L'esprit critique reste néanmoins de mise par rapport aux approches mises en place pour améliorer la prescription. La Collaboration Cochrane a publié une revue systématique sur les interventions visant à améliorer l'utilisation appropriée des médicaments chez les personnes âgées, qui conclut qu'il y a un impact démontré sur la qualité de la prescription mais pas (encore) sur des *outcomes* cliniques significatifs pour le patient, comme les réhospitalisations par exemple (6)

Un deuxième élément d'esprit critique peut se formuler par une question : la pharmacie clinique en unité de soins est-elle un luxe impayable ? On est aujourd'hui confronté à des difficultés pour maintenir et augmenter cette activité, à cause d'un manque de financement structurel suffisant. Même si la pharmacie clinique permet de diminuer certains coûts liés aux médicaments et à leurs conséquences, il n'est pas aisé de convaincre les décideurs d'y investir.

INTERDISCIPLINARITÉ

Dans le milieu ambulatoire également, plusieurs projets sont actuellement menés en Belgique sur la problématique des médicaments chez les personnes âgées. Un symposium sur cette thématique a eu lieu à l'INAMI en décembre 2015, dont le programme scientifique a mis en exergue la dynamique d'interdisciplinarité, par exemple par des présentations sur le rôle crucial des infirmières dans la surveillance des effets secondaires. Ce chemin de l'interdisciplinarité par rapport aux médicaments est entamé en milieu ambulatoire, également sur le plan de la recherche. Le projet « COME-ON » est une étude randomisée et contrôlée qui a eu lieu dans une soixantaine de maisons de repos et de soins (MRS) partout en Belgique, au nord comme au sud du Pays. Le groupe contrôle comprend des MRS qui continuent à travailler comme elles le font actuellement, tandis que le groupe intervention reçoit une formation par *e-learning* et met en place des concertations multidisciplinaires. Lors de ces dernières, l'ensemble des professionnels impliqués dans la gestion des médicaments se mettent d'accord sur la façon d'utiliser certaines classes de médicaments. Par ailleurs, il est demandé au médecin généraliste, à un infirmier de référence et au pharmacien qui livre les médicaments dans la MRS de discuter 20 minutes à trois reprises du traitement médicamenteux de chaque résident du groupe intervention, et de voir ensemble ce qui pourrait y être amélioré.

LA DÉPRESCRIPTION

« Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire ».

La « déprescription » est un mot apparu assez récemment, qui a un bel avenir. Pour preuve, Pubmed vient de créer en 2016 un MeSH qui s'appelle « deprescription ». Ces dernières années, des initiatives ont voulu rendre la pratique clinique de déprescription plus facile. Par exemple, une initiative canadienne à composantes pédagogique et de recherche - dont le site s'appelle « desprescribing.org » - fournit de nombreuses références sur la thématique de la déprescription, dont un algorithme adapté à la population gériatrique pour la déprescription par exemple des inhibiteurs de la pompe à proton, ou encore des benzodiazépines ou des neuroleptiques. À titre d'autre exemple, un article sur la déprescription qui

identifie une série de stratégies à l'échelle des systèmes qui permettraient de faciliter la déprescription en pratique clinique : les points d'action s'adressent aux sociétés professionnelles, chercheurs, rédacteurs de guidances (guidelines), pharmaciens (7).

Dans le registre de la déprescription, vient d'être publiée une des premières études randomisées contrôlées où l'on étudie dans une population âgée et fragile non pas l'effet d'un nouveau médicament mais l'effet de l'arrêt d'un certain médicament (bras intervention) par rapport au fait de les continuer (bras contrôle). Dans cette étude, les résultats ne semblent pas du tout en défaveur d'un arrêt du traitement, ici les statines (8).

TECHNOLOGIE MODERNE

La technologie a sa place en 2016 dans l'utilisation appropriée des médicaments, que l'on peut illustrer à deux niveaux de service, celui du prescripteur et celui du patient. Au service du prescripteur, l'outil STRIP a été développé par l'équipe d'Utrecht dans le but de guider le prescripteur dans la révision de la médication chez la personne âgée (9).

Sur base des listes structurées des pathologies du patient et de ses médicaments, cet outil va permettre de guider les prescripteurs dans la détection de la surprescription, de la sous-prescription, d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, et va ainsi lui faciliter le travail. Cet outil STRIP sera testé prochainement aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le cadre d'un projet européen (Horizon 2020) appelé OPERAM.

Au service du patient et du prescripteur, citons le projet SEAMPAT qui vise à faciliter la réconciliation médicamenteuse, à savoir la démarche qui vérifie qu'il n'y ait pas d'erreur dans le traitement médicamenteux lorsque le patient transite par exemple entre son lieu de vie et l'hôpital. Ce projet fait un lien entre les milieux ambulatoire et hospitalier. Par la technologie, sont développées deux applications, une pour le patient, l'autre pour le médecin. D'une part, celle pour le patient a pour but de l'aider à documenter les médicaments qu'il prend au domicile et donc diminuer le risque que certains médicaments soient oubliés quand le patient est admis à l'hôpital. L'application présente au patient une liste de médicaments qui vient d'informations fournies par son médecin généraliste, ou éventuellement par les hôpitaux voire les pharmacies. Le patient est ainsi amené à se positionner pour chaque médicament qu'il ne prend pas, ou prend différemment, ou pour lequel il a un doute. Les patients peuvent également rajouter de nouveaux médicaments si certains médicaments ne figurent pas dans la liste, ce qui est tout à fait probable. Une fois que le patient a validé sa liste, celle-ci est à nouveau disponible via le RSW à son médecin généraliste et aux hôpitaux qui sont reliés.

D'autre part, celle pour le prescripteur compare sa propre liste médicamenteuse avec la liste du patient, voire avec la liste d'autres professionnels de la santé. Cette démarche est totalement intégrée dans le réseau santé wallon

(RSW) qui permet l'échange électronique des données en Wallonie.

LE POINT DE VUE DES PATIENTS

Les trois exemples suivants montrent que parfois nous, chercheurs et cliniciens, avons un point de vue différent de celui qu'on pense être celui du patient. D'abord, l'idée que « le patient ne serait pas d'accord avec un arrêt de ses médicaments ». Elle n'est pas forcément exacte, comme nous l'avons identifié dans les interviews au cours desquelles des médecins disaient qu'une des raisons pour laquelle ils n'arrêtaient pas certains médicaments, c'était que le patient tenait à ses médicaments et qu'il ne serait pas d'accord d'arrêter ce traitement. Lorsque l'on confronte cette opinion à l'avis des patients, force est de constater que le patient ne dit pas toujours qu'il n'est pas d'accord d'arrêter certains traitements. Ceci montre l'importance d'avoir une communication et une concordance à propos des objectifs sur lesquels on veut arriver ensemble par rapport au traitement médicamenteux.

Deuxième idée : « le patient perçoit les risques liés à la discontinuité des traitements médicamenteux ». Dans le cadre du projet SEAMPAT, évoqué plus haut,

une anthropologue a réalisé des entretiens avec des personnes à leur domicile, pour essayer de comprendre - en utilisant la technique du récit de vie - la perception des patients par rapport à la problématique de la discontinuité des traitements. Les patients n'ont pas, en tout cas pour beaucoup d'entre eux, la perception du risque qui y est associé. Amener des patients à utiliser des outils électroniques aidant à la continuité des médicaments, alors qu'ils n'ont pas la perception du risque, est un défi que nous allons devoir relever.

Troisième idée : « les patients ont les mêmes priorités que nous, cliniciens ». Pour le domaine de la révision de la médication, nos récentes enquêtes ont montré que les chercheurs, les cliniciens et les patients sont tous intéressés de prévenir les hospitalisations liées aux médicaments. Par contre, ce qui en termes de révision de la médication est prioritaire pour les patients mais pas pour les chercheurs et les cliniciens, c'est la qualité de vie, et plus spécifiquement la douleur. La douleur n'a jamais été évaluée dans les études sur la révision de la médication mais a été positionnée en première priorité par les patients. « *What matters to you ?* » est une question prioritaire sur laquelle notre équipe de recherche va continuer à travailler dans les années qui viennent.

RÉFÉRENCES

1. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Franklin DB, Tulkens PM, Wilmotte L, Lorant V. Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study. *BMJ* 2005; 331:935-9.
2. Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: Réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Med* 2003; 122:127-39.
3. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega J, Wilmotte L, Tulkens PM. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients. A randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:658-65.
4. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria. *Drugs Aging* 2012, 29(10), 829-837.
5. Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Speybroeck N, Wouters D, Degryse JM, Spinewine A. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging* 2014; 31(4):291-8.
6. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub3.
7. Scott IA *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324.
8. Kutner JS *et al.* Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015 May;175(5):691-700. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0289.
9. Meulendijk MC, Spruit MR, Drenth-van Maanen AC, Numans ME, Brinkkemper S, Jansen PA, Knol W. Computerized Decision Support improves medication review effectiveness: an experiment evaluating the STRIP Assistant's usability. *Drugs Aging* 2015 Jun;32(6):495-503. doi: 10.1007/s40266-015-0270-0.

Gériatrie et Sociologie de la personne âgée et du vieillissement

Pr. VINCENT LORANT

Sociologue, Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), Faculté de Santé Publique (FSP),
Université catholique de Louvain

Les travaux du Professeur Christian Swine à l'Institut de Recherche Santé & Société (IRSS) ont touché aux différents niveaux de la réalité de la personne âgée: le niveau cellulaire avec des études sur l'immuno-sénescence; celui de la pathologie d'organe, en particulier l'insuffisance cardiaque; le niveau du patient, par des études sur la fragilité et le risque de déclin fonctionnel; celui de la communauté, lors d'analyses des réseaux sociaux et des rôles des aidants proches; le niveau de l'organisation et la qualité des soins, par des projets sur la prescription inappropriée, les admissions en salle d'urgences et les ré-hospitalisations; et enfin le niveau des politiques publiques affectant les soins aux personnes âgées. De l'étendue des travaux du Pr. Christian Swine se dégagent deux impressions, une identité multiple et un vif intérêt pour l'approche globale de la personne âgée.

Cette expérience pose les questions suivantes: dans quelles conditions un groupe interdisciplinaire peut-il être un succès ? Vaut-il mieux être multidisciplinaire ou mono-disciplinaire ? Cette question peut apparaître un anathème pour un gériatre. Elle ne l'est pas, et elle est également valable pour d'autres groupes actifs au sein de l'IRSS, tels que la psychiatrie ou la médecine générale ; ou à l'inverse pour l'économie ou la sociologie à l'IRSS.

L'interdisciplinarité repose sur des collaborations de long terme entre des personnes impliquées dans des projets communs. On ne décrète pas l'interdisciplinarité : elle est amenée par les nécessités de la question de recherche. L'interdisciplinarité est là pour résoudre un problème (1). Les liens gériatrie-sociologie commencent donc dès la définition du problème à résoudre: « pourquoi est-il difficile de modifier la polymédication des personnes âgées dans les services de gériatrie ? », « comment améliorer la prise en charge de la personne âgée aux urgences ? », « comment maintenir la personne âgée à son lieu de vie et éviter des hospitalisations ? », « comment freiner le déclin fonctionnel des patients âgés ? », « comment rendre l'infrastructure urbaine compatible avec le maintien à domicile des personnes âgées fragiles ? », ou encore « comment soutenir les aidants d'une personnes âgées fragiles ? ». Ce sont autant d'exemples de questions de recherche pour lesquelles le Pr. Christian Swine a été actif avec des nombreux collègues, qui ont été construites

pour faire résonner les sciences médicales et les sciences humaines & sociales.

Un article de 2009 consacré à la recherche interdisciplinaire (1) présentait trois constats : une augmentation considérable des références bibliographiques à l'interdisciplinarité ; une majorité de références à des articles hors de la discipline du journal ; et un recrutement de moins en moins disciplinaire des académiques dans les facultés des universités. En sociologie par exemple, les revues liées aux sciences de la santé sont parmi les 10 meilleures de son domaine. En médecine interne, des revues prestigieuses comme le *Lancet* ou le *BMJ* publient régulièrement des articles liés à la gériatrie ou au vieillissement.

Les centres de recherche interdisciplinaire facilitent-ils la communication interdisciplinaire ou redeviennent-ils de nouveaux silos ? Une étude sur le sujet est parue en 2008 basée sur le suivi de 6 centres interdisciplinaires (2). Sa conclusion est plutôt pessimiste: ces centres s'organisent plutôt autour de thèmes généraux et vagues, plutôt que de problèmes précis. De plus, ces centres arrivaient peu fréquemment à une synthèse interdisciplinaire. Et les auteurs de conclure " *the question of whether research centers represent efficacious solutions to generating interdisciplinary research is far from settled*"

La gériatrie est-elle interdisciplinaire ? Mais d'abord, qu'est-ce que la gériatrie ? Le sociologue cherche une réponse relationnelle à cette question, en se demandant ce qu'est la gériatrie dans ses liens avec les autres disciplines. Pour disposer d'une vue objective et relationnelle, il est possible de se tourner vers les citations entre les différentes disciplines proches de la gériatrie, en sélectionnant dans la base de données Thomson Reuter les disciplines présentes à l'IRSS: santé publique, systèmes et services de soins de santé, soins de santé primaires, sciences sociales de la santé, politiques de santé, médecine générale, psychiatrie.

Figure 1

L'importance des citations entre ces groupes disciplinaires, selon la base de données Thomson Reuter. La taille du nœud est proportionnelle au nombre de journaux, et l'épaisseur du lien au nombre de citations symétrisées



Cette analyse place la Gériatrie au centre du réseau, entourée de disciplines avec un nœud plus grand (plus grand nombre de journaux), la Médecine générale & interne et la Santé publique, et dans une moindre mesure le Sciences & services de soins de santé. La Gériatrie a des liens de citations relativement équilibrés (épaisseur du lien) avec des différentes disciplinaires. Ainsi, la Gériatrie n'est sans doute pas d'abord une discipline de la Médecine interne, mais une discipline en elle-même du fait de ses affiliations très équilibrées avec la Santé publique, la Médecine interne et les Services de soins de santé.

Les travaux du Professeur Christian Swine à l'IRSS sont caractérisés par son ouverture aux approches méthodologiques. Sans doute l'interdisciplinarité est-elle gourmande d'expertises. Les postmodernistes affirment que la compétence en méthodologie précède la question de recherche. Citons pour exemples deux projets, l'un avec une géographe sur l'influence du bâti sur la santé subjective des personnes âgées, l'autre avec une psychologue sur le réseau de support social de personnes âgées vivant dans la communauté. Le Professeur Christian Swine s'est impliqué dans des études expérimentales ou observationnelles, basées sur des approches quantitatives ou qualitatives. Une récente étude (3) sur le réseau de support social de personnes âgées a suivi un design original, dit de « réseau en boule de neige », permettant de conclure que la taille du réseau d'aides et la réciprocité

étaient associées à de plus faibles fragilité ($\rho = -0.38$) et dépendance fonctionnelle ($\rho = -0.45$)

Que devrait contenir l'agenda de la sociologie de santé des personnes âgées ou celui de la gérontologie à l'IRSS ? Bien sûr, les axes de recherche ne se décrètent pas. En abordant les thématiques et les enjeux d'une société avec une proportion sans cesse plus élevée de personnes plus âgées, on peut néanmoins se risquer à avancer les éléments suivants :

- * Les personnes âgées ne sont pas que vulnérables ou dépendantes. Elles font des choix : elles votent, et plus que les plus jeunes, elles sont actives et se déplacent. Certains sujets ont plus tendance à mettre en avant leurs carences ou vulnérabilités. D'autres au contraire leur résilience. Sans doute un des risques de la gériatrie à l'IRSS est de perdre son volet gérontologique et d'oublier que la personne âgée est d'abord un acteur.
- * La personne âgée n'existe pas. Il convient de parler des personnes âgées, car elles appartiennent à des groupes très différents. La sociologie de la personne âgée doit s'intéresser à cette diversité, en particulier dans les grandes villes où cohabitent plusieurs groupes ethniques, plusieurs classes sociales. Nos hôpitaux, nos services recrutent des patientèles diverses mais fortement liées à leur hinterland sociogéographique. Nous avons besoin d'une recherche qui utilise des données populationnelles sur les personnes âgées, telles que celles de HELSA en Angleterre ou SHARE en Europe.

- * La médicalisation du vieillissement doit faire partir de l'agenda de recherche : que sait-on de la violence aux personnes âgées dans les institutions ou dans la communauté. Vaut-il mieux financer des services de gériatries ou soutenir les aidants au domicile ? Que font nos institutions pour personnes âgées pour éviter les dérives asilaires ? Dans quelles conditions les patients âgés sont-ils les mauvais patients dans des services hospitaliers ? Si nous voulons améliorer la qualité de soins, il faut sans doute cesser de se retrancher derrière l'éthique et mieux analyser ces transgressions régulières là où elles surviennent.
- * La personne âgée est dorénavant plus régionale que fédérale. Notre pays est clairement engagé vers une étape s'approchant non plus de la décentralisation mais de la dévolution. C'est une opportunité pour des Universités ou des Centres de Recherche avec des connexions régionales. En visionnaire, le Professeur Christian Swine a été parmi les premiers, avec le Professeur Jean Macq, à lancer un débat sur la question de la régionalisation des soins de santé.

RÉFÉRENCES

1. Jacobs JA, Frickel S. Interdisciplinarity: A critical assessment. *Ann Rev Sociol* 2009; 35: 43-65.
2. Hackett E, Rhoten D. The Snowbird Charrette: An Experimental Study of Interdisciplinary Collaboration in the Design of Environmental Research, 2008.
3. Masse M, Swine Ch. "Do the structure and functioning of the elderly's social network influence functional health: A preliminary study." *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2015; 13(2): 215-224.

Latin et études de médecine

Questions d'une enseignante du secondaire et Réponses d'un doyen émérite de la Faculté de Médecine de l'UCL

Faut-il privilégier des humanités scientifiques au détriment du latin pour mieux se préparer aux études de médecine ou de dentisterie ? Cette question est fréquemment posée par des enseignants du secondaire, des étudiants ou leurs parents. Nous publions ci-dessous un échange de courriers à ce propos entre une enseignante du secondaire à juste titre préoccupée par le sujet et un Doyen émérite de la faculté de Médecine. Au-delà de l'apprentissage du latin ou des sciences, le rôle des humanités et l'importance de certains prérequis fondamentaux aux études de médecine et à sa pratique ultérieure sont discutés.

Monsieur le Doyen,

Je suis depuis près de 20 ans enseignante de français et de latin aux 2^o et 3^o degrés. Je me permets de m'adresser à l'ancien doyen de la faculté de médecine que vous êtes pour obtenir l'une ou l'autre information destinée à mes élèves perdus dans la jungle des choix d'options et stressés par leur avenir. Quoi de mieux, finalement que de m'adresser à la source ?

Je m'explique. Fin de 4^{ème} année des études secondaires, nos élèves doivent poser un choix quant à leur option de fin d'humanités. Un choix cornélien qui génère une angoisse non négligeable pour leur jeune âge. La question qui se pose à eux est celle-ci : pour réussir en médecine (ou en dentisterie) doivent-ils impérativement faire le choix d'un maximum d'heures de mathématiques (8 heures chez nous) et de sciences (6 heures, voire 7) et, par conséquent abandonner le latin ? Le choix du latin implique en effet l'abandon de l'une ou de l'autre option. Certains aimeraient poursuivre les langues anciennes, mais craignent de faire le mauvais choix. Dans ce cas, c'est le choix de l'utilitaire qui l'emporte...

Si je conviens qu'il est sans doute souhaitable de choisir l'option scientifique (quoique certains de nos élèves réussissent fort bien sans cela), les mathématiques fortes sont-elles aussi une voie conseillée, voire recommandée ?

Ne peut-on considérer que le latin offre une formation suffisamment rigoureuse, structurée, basée sur l'analyse, la réflexion, l'étude, l'esprit critique, pour aider à la réussite de ces études ? Mes collègues scientifiques arguent que le cours de sciences 3 heures n'a plus le niveau de naguère...

Qu'en pensez-vous ? Je vous remercie d'éclairer ma lanterne afin que je puisse répondre en toute honnêteté aux questions de mes jeunes élèves, pressés de se spécialiser dès la 5^o humanité.

Chère Madame,

Je vous remercie de votre courrier.

Les élèves qui vous posent ces questions font preuve d'une certaine naïveté. Le but de leurs études secondaires n'est pas de se préparer à décrocher un diplôme, mais de se préparer à vivre une vie harmonieuse, généreuse, constructive, intéressante, riche en contacts humains.

Dans le cadre concret de leurs questions, il ne faut pas confondre entre les qualités nécessaires pour réussir les études de médecine, et les qualités nécessaires pour être un bon médecin. Les études occupent quatre ans et demi de la vie ; les stages cliniques et la profession occupent 45 ans. Pour réussir les études, il suffit d'être intelligent et travailleur. La première qualité manque très rarement, car l'homme est naturellement intelligent, et ces études ne demandent pas une intelligence exceptionnelle ; ce qui manque souvent, c'est le courage de travailler. Pour être médecin, il faut bien d'autres qualités : l'empathie, l'écoute, la générosité, l'humilité, le discernement, la persévérance, l'esprit critique, le sens des nuances, la souplesse de la pensée, la maîtrise du raisonnement logique, la capacité d'apprendre par soi-même, le sens des responsabilités... Chaque année, je vois quelques étudiants qui viennent de réussir brillamment leurs études, et qui se révèlent totalement incompetents pour l'exercice de l'art médical. Ils sont fort malheureux, et sauf à changer de voie, peuvent causer beaucoup de tort.

D'avoir côtoyé dans ma profession des centaines de frères humains me permet d'affirmer que leur rayonnement n'est pas lié à leur diplôme, mais à d'autres qualités, dont beaucoup développées pendant les études secondaires, et que si diplôme ils ont, leur valeur n'est pas liée à la nature du diplôme, mais à l'usage qu'ils font de cette richesse.

Une autre naïveté est de croire que pour aborder les études de médecine ou d'art dentaire il est avantageux d'entrer à l'université avec un bon bagage d'avance de connaissances. C'est faux. C'est l'université qui se charge d'apporter les connaissances requises. Que l'étudiant ait deux mois d'avance en sciences ne contribue guère. L'université attend du secondaire des têtes bien faites, avec une certaine méthode de travail, et de bonnes habitudes de logique et de sens critique, et des caractères bien trempés, avec une ouverture au monde et aux autres. Nous nous chargeons de remplir ces têtes, et de les exercer à travailler sur les connaissances nouvelles et spécifiques.

La méthode du secondaire est de développer ces qualités par l'étude approfondie de l'une ou l'autre matière. Il n'est évidemment possible de se former qu'après avoir acquis des connaissances dans la matière en question. En pratique, beaucoup de matières différentes conviennent à se former, mais seules celles qui sont étudiées de façon approfondie sont vraiment précieuses. Un étudiant du secondaire voit donc son temps partagé entre l'un ou l'autre cours formatif, et d'autres branches, vues de façon plus légère, qui sont simplement informatives. Ce qu'il faut éviter est de multiplier les cours informatifs au détriment d'un ou deux cours solides.

Quels cours pour se former ?

Sortons des grandes idées, et soyons très concrets. Plusieurs enquêtes statistiques ont été faites sur la réussite à l'université, dont une, précisément, dans ma faculté de médecine et médecine dentaire, tout récemment. Surprise : la cause majeure d'échec est la richesse insuffisante en français.

À vrai dire, à côté de la paresse et du goût immodéré pour les fêtes, c'est la seule cause identifiée, quasi-universelle, d'échec. Je vais m'exprimer en termes de médecine : lorsqu'un enfant souffre d'une infection sévère des méninges au cours de ses premières années de vie, il voit disparaître un grand nombre de ses neurones (ses « câbles électriques ») dans son cerveau, et c'est un handicap insurmontable pour de hautes performances intellectuelles. Les câbles de notre cerveau sont des neurones au sens concret, mais, au sens fonctionnel, ce sont les phrases et les mots. Plus on domine les phrases et les mots, leurs nuances, leurs enchaînements, leurs pièges, leurs occasionnelles ambiguïtés, plus on est équipé pour comprendre, réfléchir, et mettre en mémoire utile.

Ajoutons que pour nous, enfant du pays roman, ce sont les cours de français qui ouvrent à la poésie, au roman, à la pensée politique et philosophique. Un médecin doit s'intéresser à l'âme humaine dans toutes ses qualités et faiblesses, et c'est par une bonne connaissance du français que l'on élargit ses sources de connaissances humaines.

Le grand public croit parfois que le diagnostic repose sur des faits objectifs, comme l'auscultation. En réalité, nonante pour cent du diagnostic provient de l'interrogatoire du malade : poser les bonnes questions, et décoder les réponses. On est dans un domaine plus subjectif, où dominer la langue est indispensable (tiens, les élèves voient-ils bien la différence entre « objectif » et « subjectif » ? Si ce n'est pas encore le cas, il y a urgence).

Voici un premier point : le cours le plus important est le cours de français. Et ensuite ?

Les statistiques nous montrent que le facteur prédictif le plus saillant pour la réussite en médecine ou dentisterie est d'avoir étudié le latin. Attention, bel exercice de vocabulaire et d'esprit critique que de lire cette phrase. Un facteur prédictif est un facteur de bon augure ; la phrase ne dit pas que de ne pas avoir fait de latin soit un handicap. La phrase ne dit pas non plus que « à qualités égales par ailleurs (même niveau de français, même intelligence mathématique, même qualité de raisonnement logique...) » le latin soit supérieur. Esprit critique : est-ce que les étudiants qui ont choisi le latin ne sont pas déjà un échantillon de meilleur pronostic ? Dans ce cas, ce ne serait pas d'avoir étudié le latin qui serait de bon augure, mais de l'avoir choisi. On pourrait concevoir que d'avoir choisi le latin soit associé à certaines tendances favorables, comme d'avoir des parents qui attachent de l'importance aux études, et d'avoir une personnalité ouverte aux conseils des autres...

Concrètement, je retiendrai uniquement ceci, qui est très simple et rigoureux : avoir fait du latin plutôt que d'avoir approfondi sciences ou mathématiques n'est certainement pas un handicap pour réussir les études de médecine ou médecine dentaire.

Interrogeons-nous un instant sur ce qu'est la médecine. Nous venons de souligner que l'écoute et la parole prennent la priorité sur l'auscultation, ce qui était quelque peu inattendu.

La médecine n'est pas une science exacte. Elle utilise des sciences exactes, mais n'en est pas une, et est donc une science fort différente de celles qu'étudient vos élèves. Je connais la formule pour trouver les racines d'une équation du deuxième degré. Quelle que soit l'équation, j'applique la formule, et je trouve une unique bonne réponse (sans réfléchir). Je sais que l'acide chlorhydrique réagit avec l'hydroxyde de sodium pour donner du chlorure de sodium. Pas de surprise. Voyons

maintenant les symptômes de la pneumonie : il y a souvent de la fièvre, mais elle peut manquer complètement (et c'est mauvais signe) ; il y a parfois un grand frissonnement en début de maladie, mais pas toujours ; le patient peut ressentir une difficulté respiratoire, mais celle-ci peut manquer ; il peut délirer, parfois ; il peut se plaindre d'une douleur d'un côté de la poitrine, mais ce signe est facultatif, et parfois la douleur est ressentie plutôt à l'épaule ou dans le flanc ; très rarement, le blanc de l'œil devient jaune, comme dans les maladies du foie, etc. Ajoutons qu'il y a mille causes de fièvre, cent de délire, cinquante de douleurs à la poitrine etc. Voilà le travail : je dois trier, soupeser chaque symptôme, le confronter à la personnalité de mon patient (douillet ou dur ? anxieux ?), à son âge, à ses antécédents, à l'ordre dans lequel ces signes se succèdent, au bon sens (quand j'arrive en urgence, je le trouve assis devant la télévision, grignotant des chips – je doute de la pneumonie !) Gestion de l'incertitude (mon diagnostic de ce matin est relativement provisoire, voyons comment les choses évoluent), analyse critique de chacun des signes, importance majeure de l'attention aux données humaines...

Difficile de trouver un exercice équivalent dans les cours de sciences du secondaire. Mais, d'autre part, c'est la démarche d'une version latine. À première lecture, je reconnais quelques mots, et je pose une hypothèse. Puis j'étudie l'agencement des mots, leur désinence, et je pars sur une meilleure hypothèse. Et quand j'ai fini, et que je suis content de moi, je dois avoir l'honnêteté de reconnaître que ce *quod* dans la phrase remet tout en question ! La version latine est une école incomparable de l'art du diagnostic.

La place des mathématiques est minime dans la formation médicale. Lors des refontes de programme, j'aurais aimé en mettre un peu plus, mais mes collègues m'en ont dissuadé : certains s'avouent même bien peu compétents dans cette discipline, sans en avoir ressenti de réel obstacle dans leur formation médicale...

Il y a des cours de statistiques, mais qui relèvent surtout de la logique (un exemple fondamental, facile à comprendre, mais moins évident à appliquer au quotidien : si deux phénomènes surviennent souvent ensemble, cela ne démontre pas que l'un est la cause de l'autre).

Les conceptions mathématiques de la physiologie reposent largement sur la compréhension des graphes mais guère sur des formules. Il ne me viendrait pas à l'idée de mémoriser que la relation entre la force du cœur et son étirement musculaire « obéit à une équation quadratique », mais, comme mes confrères, j'ai bien en tête un graphe de la force en fonction de l'étirement, où je vois que la force augmente d'abord lorsque le muscle est étiré, puis atteint un plateau, pour se réduire enfin lorsque l'étirement musculaire dépasse un certain niveau. Au lit du malade, aucune formule ne passe dans ma tête, mais bien de nombreux graphes. Une compréhension parfaite des graphes est de la responsabilité des enseignants en mathématiques et en sciences, mais la difficulté de la tâche est limitée.

Bien entendu, des cours de mathématiques approfondis au secondaire sont aussi une occasion de se former à la rigueur, à un certain esprit critique, à la persévérance et à l'intelligence.

Les sciences ne sont précieuses que si le niveau est suffisant que pour dépasser l'information (acquérir des connaissances) pour atteindre la formation : réflexion, compréhension, découverte des pièges des fausses vérités. Avec une certaine tristesse – car c'est la branche apparemment la plus proche de mon domaine – c'est la biologie qui offre le moins d'opportunités de formation réellement utile pour les professions médicales. Le problème des sciences exactes est le peu de place laissée à la discussion et aux découvertes personnelles – mais il y a dans ce domaine des professeurs qui parviennent à exceller malgré tout. La valeur de la formation par le chemin des sciences exactes me paraît encore plus dépendante des qualités personnelles du professeur que celle des autres parcours. Je devrais souligner le potentiel formatif extraordinaire de la géographie, qui n'est science exacte que pour partie, mais qui n'est malheureusement pas une matière principale dans le parcours du secondaire.

Pour résumer, pour ceux qui se destinent à la médecine ou l'art dentaire :

- la maîtrise du français est une base capitale ;
- le latin prépare certainement très bien ;
- le latin n'est pas le seul chemin, puisqu'il y a d'aussi bons étudiants et médecins qui nous viennent des mathématiques ou des sciences ;
- si les sciences paraissent utiles en apportant déjà quelques connaissances avant l'université, ce bénéfice est largement surévalué ;
- il faut éviter de se disperser entre de nombreux cours à horaire trop limité.

Voilà, je me suis efforcé de répondre de mon mieux à vos questions. Mais, en harmonie avec ce que vous venez de lire, il serait favorable de confronter ces lignes à d'autres avis.

J'ignore si vos élèves verront une utilité à ce billet, mais je suis heureusement certain que vous y trouverez un encouragement mérité pour l'exercice de votre beau métier.

*Avec mes sentiments les meilleurs,
Pr. Francis Zech*

Louvain-en-Woluwe, 11 mars 2015



Sexualité et pathologies cardio-vasculaires

Samedi 22 octobre 2016
de 9h00 à 13h30

Auditoire Central F – Faculté de Médecine de l’UCL
Avenue Mounier, 51 - 1200 Bruxelles

9h00 INTRODUCTION DE LA MATINÉE

- **REINIER OPSOMER**
Coordonnateur du CPSM
- **JEAN-LOUIS VANOVERSCHDEL**
Directeur médical des CUSL

9h15 1^{ère} PARTIE : DIAGNOSTICS ET BILAN

MODÉRATRICE - MODÉRATEURS :

- AGNES PASQUET** (cardiologue – UCL)
BERTRAND TOMBAL (urologue – UCL)
ROBERT VERHELST (chirurgien vasculaire – UCL)

– *Le trouble érectile : symptôme sentinelle d'une pathologie cardio-vasculaire infraclinique ou débutante ?*

THIERRY ROUMEGUÈRE
(urologue – ULB)

– *Sexualité et médicaments anti-hypertenseurs*

ALEXANDRE PERSU
(spécialiste de l'hypertension – UCL)

– *Existe-t-il des risques liés à l'utilisation des iPDE5 chez les patients cardiaques?*

DAVID VANCRAEYNST
(cardiologue – UCL)

– *Le sexe est-il dangereux pour le cœur?*

CHRISTIAN BROHET
(cardiologue – UCL)

11h00 PAUSE-CAFÉ

11h30 2^{ème} PARTIE : LES PRISES EN CHARGE

MODÉRATRICE -MODÉRATEUR :

- ALEXANDRA HUBIN** (sexologue – UCL-LLN)
KOEN VAN RENTERGHEM (urologue – KULeuven et Hasselt)

CONFÉRENCE

*Le cœur n'est jamais le cœur que quand il se donne...
Réflexions anthropologiques et historiques à partir
de cet adage de Montesquieu*

PATRICK DE NEUTER (psychanalyste – UCL)

CONFÉRENCE - ÉTAT DE LA QUESTION

*Les 6 révolutions (inattendues) de la
Dysfonction Erectile*

PIERRE BONDIL (urologue – Chambéry)

– *Stem cell therapy in the treatment of erectile
dysfunction : where are we ?*

EMMANUEL WEYNE (urologue – KULeuven)

– *Quand proposer le traitement de 3e ligne de la
Dysfonction Erectile ? La revalidation par l'implant
pénien ...*

ROBERT ANDRIANNE ET CHRISTINE DEBOIS
(urologue et sexologue – CETISM ULg)

Take home messages

REINIER OPSOMER ET ALEXANDRA HUBIN

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

Facultés de médecine: Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux: European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

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.

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

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clés et « key words »** et sera suivi du **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et 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.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 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?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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*, et envoyées par e-mail.

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

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera 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.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

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.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by **the authors' first-name and then surname**. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

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

- It is to be accompanied by a **detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a **telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
 1. What is already known about the topic?
Que savons-nous à ce propos ?
 2. What does this article bring up for us?
Que nous apporte cet article ?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

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

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

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

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

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

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

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

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be