

AVRIL 2015

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



Louvain médical

Maladie rare

- Angio-œdème héréditaire

Cardiologie

- Devenir à l'âge adulte des cardiopathies congénitales
- Pacemaker

Dermatologie

- Parakératose granulaire infantile

Gynécologie

- Hystérocopie et FIV

Néonatalogie - Prématurité

- Prématurité et qualité de vie à l'adolescence

Cas clinique

- La fièvre boutonneuse méditerranéenne

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



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, G. OLDENHOVE,
A. PASQUET
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

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. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

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	S. GRANDJEAN.
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, Maccs : 55€ 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

Avril 2015

MALADIE RARE

L'angio-œdème héréditaire
Mécanismes, diagnostic et prise en charge

C. Hermans, C. Lambert 144

CARDIOLOGIE

Les cardiopathies congénitales à l'âge adulte, ce qu'il faut en savoir...

A. Pasquet, S. Pierard, Th. Sluysmans 155

Le « Leadless » pacemaker ou pacemaker sans sonde

Ch. Scavée 161

DERMATOLOGIE

La parakératose granulaire infantile : une entité méconnue et probablement plus fréquente que décrite

E. Costenoble, V. Dekeuleneer, D. Tennstedt 167

GYNÉCOLOGIE

Place de l'hystérocopie ambulatoire avant FIV

R. Polet, Ch. Wyls 173

NÉONATOLOGIE - PRÉMATURITÉ

Conséquences à l'adolescence de la grande prématurité sur le bien-être (la confiance en soi, la sociabilité, la qualité de vie)

I. Kahn, Ch. Debauche 177

Sommaire

Avril 2015

CAS CLINIQUE

Cherchez la petite bête...

L. Pothen, M.-L. Cambier, D. Peeters, A. Kozyreff,
C. Lefebvre, M. Lambert 187

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Les leçons médicales de la grande guerre

R. Vanwijck, R. Reding 191

Directives 199



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



VIVRE AVEC SON DIABÈTE

www.vivre-avec-son-diabete.be

Comprendre & vivre avec son diabète

Les réponses à toutes vos questions.

L'E-GUIDE VISUEL DU PATIENT

Vous désirez en savoir plus sur le diabète et l'importance du traitement à l'insuline, connectez-vous à l'adresse : www.vivre-avec-son-diabete.be et consultez ou téléchargez cet e-Guide sur le support de votre choix.



DES INFORMATIONS ET UN QUIZ

CES OUTILS SONT DISPONIBLES SUR IPAD, ANDROID TABLET ET PC

Congrès UCL

de

MÉDECINE GÉNÉRALE

28, 29 et 30 mai 2015

Jeudi 28 mai

De 09h00 à 17h00

> ANESTHÉSIE ET MG

- ▶ 09h00 : Progrès récents en médecine périopératoire : nouveaux usages des marqueurs inflammatoires (*P. Forget*)
- ▶ 09h30 : Mise au point préopératoire, qu'envisage-t-on chez le patient fragile ? (*A. Pospiech*)
- ▶ 10h00 : Douleur résiduelle postopératoire, que peut-on faire ? (*A. Steyaert*)

> LE PIED

- ▶ 11h00 : Douleurs du pied, comment la clinique peut nous guider ? (*V. Gombault*)
- ▶ 11h30 : Les orthèses, les semelles soignent-elles plus que le pied ? Rôle du podologue en 2015 ? (*P-A. Deleu*)
- ▶ 12h00 : Les nouveautés intéressantes pour le MG en chirurgie du pied (*Th. Leemrijse*)

> AMA : VACCINATION EN QUESTION

- ▶ 13h30 : Vaccinations (*P.Trefois*)
- ▶ 14h00 : Schéma vaccinal des milieux de garde en communauté française (*I. Morales, T. Goetghebuer*)
- ▶ 14h30 : Plaidoyer pour un libre choix vaccinal (*P. Lannoye*)

> GÉRIATRIE

- ▶ 15h30 : Polymédication (*B. Boland, O. Dalleur*)
- ▶ 16h00 : Mon patient âgé est en bonne santé et perd du poids (*P. Cornette*)
- ▶ 16h30 : Placement de la personne âgée (*J. Paul*)

Samedi 30 mai

De 09h00 à 12h30

> MALADIES INFECTIEUSES

- ▶ 09h00 : Vaccins chez l'adulte : Quoi de neuf ? (*B. Vandercam*)
- ▶ 09h30 : Durée de l'antibiothérapie (*L. Belkhir*)
- ▶ 10h00 : Infections importées (*JC. Yombi*)

> OPHTALMOLOGIE

- ▶ 11h00 : Oeil rouge (*L. Levecq*)
- ▶ 11h30 : Cataracte (*N. Levi*)
- ▶ 12h00 : Oeil et médicaments (*M. Hoebeke*)

Vendredi 29 mai

De 09h00 à 17h30

> NUTRITION

- ▶ 09h00 : Intérêts des suppléments de vitamines ? (*J-P. Thissen*)
- ▶ 09h30 : Nutrition du sportif (*S. Pieters*)
- ▶ 10h00 : Obésité de l'enfant et de l'adolescent (*V. Beauloye*)

> AMA : GESTION DES ASSUÉTUDES

- ▶ 11h00 : Nouvelles drogues ? Le système belge d'alerte précoce (*M. Hogge*)
- ▶ 11h30 : La réduction des risques, quel impact sur la santé ? (*V. Saliez*)
- ▶ 12h00 : Comment aborder la consultation ? (*D. Lamy*)
- > 12h30 : Symposium satellite : Les inhibiteurs du SGLT2, une nouvelle classe d'agents hypoglycémiants pour le diabète de type 2 (*M. Hermans*)

> ORL

- ▶ 14h00 : Actualités dans la chirurgie de la surdité (*M. Decat*)
- ▶ 14h30 : Traitements actuels des acouphènes (*N. Deggouj*)
- ▶ 15h00 : Prise en charge des otites externes (*G. De Bie*)

> NEUROLOGIE

- ▶ 16h00 : SEP : traitement de fond et symptomatique ; la place du MG dans le suivi (*V. Van Pesch*)
- ▶ 16h30 : Conseils pour les patients migraineux (*J-M. Maloteaux*)
- ▶ 17h00 : Examen neurologique du patient adulte, sa place dans le diagnostic chez le MG (*A. Jeanjean*)

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/>

L'angio-œdème héréditaire Mécanismes, diagnostic et prise en charge

C. Hermans, C. Lambert

Louvain Med 2015; 134 (4): 144-152

L'angio-œdème héréditaire (AOH) résulte d'un déficit hétérozygote du C1-inhibiteur. Les patients souffrant d'AOH présentent des œdèmes cutanés ou muqueux intermittents, conséquence d'une production locale mal contrôlée de la bradykinine. Ces œdèmes évoluent généralement en quelques heures et persistent pendant quelques jours. En plus de la localisation orofaciale (œdème de Quincke), ces œdèmes indolores peuvent affecter les extrémités, avec comme conséquences une défiguration ou des interférences avec le travail et les autres activités de la vie quotidienne. L'angio-œdème du tube digestif ou des viscères abdominaux provoque des douleurs intenses souvent accompagnées de vomissements liés à l'obstruction œdémateuse de l'intestin. Les œdèmes du larynx peuvent entraîner le décès en l'absence de traitement. Nous revoyons ici les caractéristiques cliniques, le diagnostic et la gestion de l'AOH, avec un accent particulier sur les nouveaux agents thérapeutiques et les modalités de traitement tels que l'auto-traitement au domicile et la prophylaxie prolongée.

Les cardiopathies congénitales à l'âge adulte, ce qu'il faut en savoir...

A. Pasquet, S. Pierard, Th. Sluysmans

Louvain Med 2015; 134 (4): 155-160

Les progrès médicaux et chirurgicaux permettent actuellement à la majorité des patients atteints de cardiopathies congénitales d'atteindre l'âge adulte. Cet article revoit les principales cardiopathies congénitales et leur évolution à l'âge adulte.

Le « Leadless » pacemaker ou pacemaker sans sonde

Ch. Scavée

Louvain Med 2015; 134 (4): 161-165

Plus de 4 millions de personnes à travers le monde sont implantées de systèmes de gestion du rythme cardiaque (pacemakers, défibrillateurs, ou monitorings holters). Le pacemaker (PMK) traditionnel est utilisé depuis des décennies, essentiellement pour corriger les bradycardies symptomatiques qui touchent certains patients. Le PMK traditionnel utilisé en cas de bradycardie est composé de deux éléments essentiels : les électrodes qui sont placées dans les cavités droites cardiaques via le système veineux et le PMK lui-même contenant la batterie et de multiples microprocesseurs. La procédure d'implantation requiert un abord chirurgical consistant en une incision sous la clavicule, et la réalisation d'une poche sous-cutanée qui accueillera le boîtier. Les risques globaux de l'implantation sont le pneumothorax (3%), les hémorragies sévères (2%), les infections (1%), et le déplacement des sondes (2-3%). Récemment, Medtronic et St Jude Médical aux USA ont développé un nouveau concept en stimulation cardiaque consistant à créer un pacemaker « tout en un » sans sonde et d'allure cylindrique (MICRA™ pour Medtronic, et NANOSTIM™ pour St Jude). La procédure d'implantation est réalisée de façon mini-invasive via ponction de la veine fémorale. Un introducteur contenant le PMK est introduit dans la veine fémorale et conduit sous fluoroscopie jusque l'oreillette droite puis est poussé dans le ventricule droit pour y être vissé en position septale. Les avantages de cette approche qui peut être réalisée sous anesthésie locale sont multiples : la procédure est courte, absence de sondes de stimulation, ou de nécessité de réaliser une poche chirurgicale. La batterie du PMK a une espérance de vie similaire à celle du VVI conventionnel. Les indications de cette nouvelle technologie concernent par définition des patients qui requièrent une stimulation ventriculaire unique. La première implantation du NANOSTIM™ chez l'homme a été réalisée en septembre 2013.

La Parakératose granulaire infantile : une entité méconnue et probablement plus fréquente que décrite

E. Costenoble, V. Dekeuleneer, D. Tennstedt

Louvain Med 2015; 134 (4): 167-171

La parakératose granulaire est une affection dermatologique bénigne caractérisée par une éruption cutanée papuleuse hyperkératosique intertrigineuse et comportant un aspect histologique pathognomonique. La littérature médicale fait état de nombreux cas de patients adultes.

En ce qui concerne l'enfant, la littérature est nettement moins étoffée. La PGI touche principalement les enfants de 3 à 24 mois au siège. Des facteurs favorisants (comme l'usage excessif de crème à base d'oxyde de zinc) ont été mis en évidence malgré qu'un lien de causalité direct n'ait pas encore été établi. Il n'existe aucun traitement spécifique à l'affection mais une résolution spontanée des lésions est classique quelques semaines après l'éruption. La PGI est relativement fréquente chez l'enfant en bas âge. Cette pathologie doit faire partie du diagnostic différentiel de l'érythème fessier du nourrisson.

Place de l'hystérocopie ambulatoire avant FIV

R. Polet, C. Wyns

Louvain Med 2015; 134 (4): 173-176

L'hystérocopie ambulatoire est une technique très utile dans la prise en charge de la patiente FIV parce qu'elle permet à la fois un diagnostic intrautérin précis pour des anomalies affectant l'implantation embryonnaire et le traitement immédiat de ces anomalies. Beaucoup plus confortable qu'avant et très sûre, elle va aujourd'hui jusqu'à permettre d'occlure les hydrosalpinx avant le transfert embryonnaire et l'on pense qu'elle pourrait favoriser l'implantation chez les patientes avec échecs répétés d'implantation.

Conséquences, à l'adolescence, de la grande prématurité sur le bien-être (la confiance en soi, la sociabilité, la qualité de vie)

I. Kahn, Ch. Debauche

Louvain Med 2015; 134 (4): 177-186

Objectifs

Ces dernières années, de plus en plus d'études se sont penchées sur le devenir psychologique des anciens grands prématurés (<33 semaines de gestation) et ont démontré qu'il existe un risque accru de développer des troubles de l'anxiété, des dépressions, des difficultés dans l'acceptation de soi ainsi qu'un risque d'être plus introverti. Le but de cet article est de comparer, grâce aux résultats de l'étude que nous avons initiée aux Cliniques universitaires Saint-Luc, des anciens grands prématurés à des enfants contrôles nés à terme du point de vue de leur bien-être afin de relever d'éventuelles différences entre les deux échantillons. Par ce biais, nous désirons appuyer les différents résultats déjà obtenus dans la littérature pour ainsi tenter de mettre en exergue une tendance commune.

Matériels et méthodes

Nous avons recensé au hasard cinquante enfants nés avant 33 semaines de gestation dans les années 1996 à 1998 aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Woluwe-Saint-Lambert, Bruxelles. Vingt-trois sur cinquante ont effectivement participé à l'étude et seize enfants contrôles nés à terme y ont été enrôlés. Des questionnaires homologués ont été utilisés afin d'évaluer les différents paramètres étudiés : R-CMAS (*The revised childrens manifest of anxiety*) pour l'anxiété ; MDI-C (*The multiscore depression inventory for children*) pour la dépression ; l'inventaire de Coopersmith pour l'estime de soi ; CPI-R (*California psychological inventory, revised*) pour la sociabilité ; QOL-scale (*Quality of life scale*) pour la qualité de vie.

Résultats

Nous n'obtenons pas de résultats statistiquement significatifs lorsque l'on compare les anciens grands prématurés aux contrôles dans les scores d'anxiété, dépression, estime de soi et sociabilité. Néanmoins des résultats significatifs sont objectivés lorsque l'on considère les enfants nés à moins de 29 semaines de gestation. De plus, nous notons que l'anxiété est encore plus importante chez les anciens prématurés (<33 semaines) s'ils sont originaires d'une famille appartenant à une classe socio-économique plus basse. Aucune différence n'est cependant relevée en ce qui concerne la qualité de vie globale des sujets. Seule une différence du point de vue de la qualité de vie par rapport à leur santé se dessine significativement.

Conclusions

Les extrêmes prématurés (<29 semaines de gestation) présentent plus de troubles de l'anxiété et de dépression. Ils ont tendance à avoir une moins bonne estime d'eux-mêmes et ont des personnalités plus introverties que l'échantillon contrôle. Cependant, ils ne semblent pas avoir une moins bonne qualité de vie que leur pairs nés à terme.

Cherchez la petite bête...

L. Pothen, M-L. Cambier, D. Peeters, A. Kozyreff, C. Lefebvre, M. Lambert

Louvain Med 2015; 134 (4): 187-190

La fièvre boutonneuse méditerranéenne, est une rickettsiose endémique en Afrique sub-saharienne, en Asie du sud et dans le pourtour méditerranéen. Nous décrivons ici deux cas rencontrés à quelques jours d'intervalle dans nos unités de médecine interne, avec pour l'un deux une manifestation ophtalmologique plus inhabituelle.

Les leçons médicales de la Grande Guerre

R. Vanwijck, R. Reding

Louvain Med 2015; 134 (4): 191-197

De la guerre 14-18, on peut tirer quelques leçons médicales.

Le parage chirurgical immédiat des plaies de guerre fût imposé sur le front belge car les délabrements tissulaires étaient majeurs, responsables de diverses infections et de la redoutable gangrène gazeuse.

La chirurgie de cette guerre a bénéficié des progrès de l'anesthésie générale et régionale, des transfusions sanguines et de l'avènement de la chirurgie réparatrice des « gueules cassées ».

Les infirmières ont joué un rôle déterminant notamment à l'Hôpital de l'Océan qui devint un hôpital reconnu pour ses avancées thérapeutiques et de recherches.

L'ANGIO-ŒDÈME HÉRÉDITAIRE MÉCANISMES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

C. Hermans, C. Lambert (1)

L'angio-œdème héréditaire (AOH) résulte d'un déficit hétérozygote du C1-inhibiteur. Les patients souffrant d'AOH présentent des œdèmes cutanés ou muqueux intermittents, conséquence d'une production locale mal contrôlée de la bradykinine. Ces œdèmes évoluent généralement en quelques heures et persistent pendant quelques jours. En plus de la localisation orofaciale (œdème de Quincke), ces œdèmes indolores peuvent affecter les extrémités, avec comme conséquences une défiguration ou des interférences avec le travail et les autres activités de la vie quotidienne. L'angio-œdème du tube digestif ou des viscères abdominaux provoque des douleurs intenses souvent accompagnées de vomissements liés à l'obstruction œdémateuse de l'intestin. Les œdèmes du larynx peuvent entraîner le décès en l'absence de traitement. Nous revoyons ici les caractéristiques cliniques, le diagnostic et la gestion de l'AOH, avec un accent particulier sur les nouveaux agents thérapeutiques et les modalités de traitement tels que l'auto-traitement au domicile et la prophylaxie prolongée.

ILLUSTRATION CLINIQUE

Une patiente de 29 ans présente des douleurs abdominales récurrentes et des épisodes d'œdème du visage et des mains. Cette symptomatologie a débuté à l'âge de 16 ans dans le décours de l'instauration d'un traitement hormonal à base d'acétate de cyprotérone (Diane 35®). Sa mère âgée de 52 ans a bénéficié de 6 explorations chirurgicales abdominales pour des douleurs inexplicables. Biologiquement, les tests allergologiques sont strictement normaux, le composé C4 du complément est toutefois effondré (2 mg/dl – NI 10 à 40) de même que la concentration du C1-inhibiteur (C1-INH) mesurée par un test fonctionnel à moins de 10 % (NI > 50 %). Le diagnostic d'angio-œdème héréditaire caractérisé par un déficit génétique en C1-inhibiteur entraînant la génération excessive de bradykinine est retenu. Le remplacement de la Diane 35® par une pilule progestative faiblement dosée s'accompagne d'une franche amélioration des épisodes de douleurs abdominales et des épisodes d'œdème de la face et des extrémités. Un traitement de substitution intraveineux par concentré de C1-INH et des injections sous-cutanées d'un inhibiteur des récepteurs à la bradykinine administrés ponctuellement s'avèrent très efficaces pour prévenir ou traiter les crises et améliorer la qualité de vie de cette patiente.

Hereditary angioedema Mechanisms, diagnosis, and management

Hereditary angioedema (HAE) is caused by a heterozygous deficiency of C1-inhibitor. HAE patients have intermittent cutaneous or mucosal swellings because of a failure to control local production of bradykinin. Swellings typically evolve in several hours and persist for a few days. In addition to orofacial angioedema, painless swellings affect the extremities, leading to disfigurement or interference with work and other daily activities. Angioedema affecting the gastrointestinal tract or abdominal viscera is responsible for severe pain, often associated with vomiting due to edematous bowel obstruction. Swellings may involve the larynx and be fatal, if untreated. In this paper, we review the clinical features, diagnosis, and management of HAE, with specific emphasis on the new therapeutic agents and treatment modalities such as self-treatment at home and prolonged prophylaxis.

KEY WORDS
Hereditary angioedema,
bradykinin, C1-inhibitor

INTRODUCTION

L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie rare qui affecte près de 5 000 personnes en Europe (1-5). Sa prise en charge spécialisée ne concerne qu'un nombre limité de praticiens. Il est toutefois important que le corps médical

puisse sans délai évoquer et confirmer son diagnostic. C'est en 1998 que la bradykinine, un peptide aux propriétés vasodilatatrices, a été identifiée comme médiateur clé des angio-oedèmes héréditaires de type I ou II (angio-oedèmes héréditaires secondaires à un déficit génétique en C1-inhibiteur). En 2002, un modèle animal de la maladie permet de cibler les diverses protéines impliquées : le facteur XII de la coagulation, la kallikréine, la bradykinine et le récepteur B2 de la bradykinine. Ces découvertes ont permis le développement de divers médicaments qui ont révolutionné la prise en charge de cette maladie tels que divers concentrés du C1-Inhibiteur (C1-INH), l'icatibant (Firazyr®), un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine, l'ecallantide ou DX-88 (inhibiteur de la kallikréine) (Kalbitor®). En dehors des formes de types I et II, on connaît de mieux en mieux un nouveau type d'angio-oedème héréditaire, le type III qui n'est pas associé à un déficit en C1-INH, qui prédomine chez la femme et dont le diagnostic est difficile.

Outre les formes génétiques, les formes acquises d'angio-oedème sont également de mieux en mieux connues. Le risque d'angio-oedème lié à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est mieux identifié avec une incidence non négligeable de 2 cas pour 1 000 usagers par an et une prévalence de 0,2 %.

QUELLES SONT LES CAUSES DE L'ANGIO-OEDÈME (AO) ?

L'angio-oedème est la conséquence d'un relargage brutal et localisé de peptides vasodilatateurs qui augmentent la

perméabilité vasculaire. Le plus souvent il s'agit d'histamine et de leucotriènes dans les contextes d'allergie ou d'atopie. Les angio-oedèmes liés à la libération excessive de bradykinine sont beaucoup plus rares. La bradykinine est un peptide libéré suite à l'activation de la voie kallikréine-kinine par le facteur XII de la coagulation ou facteur de Hageman (6). Ce dernier joue un rôle critique au niveau de la phase contact de la coagulation (Figure 1). Les angio-oedèmes liés à un excès de génération de bradykinine sont héréditaires, acquis ou d'origine médicamenteuse (7).

RECONNAÎTRE L'ANGIO-OEDÈME HÉRÉDITAIRE

L'angio-oedème (AO) est un syndrome clinique qui se traduit par des épisodes de gonflement localisé et soudain affectant les tissus sous-cutanés ou sous-muqueux (8). Il est important d'en reconnaître les principales caractéristiques. Ces gonflements sont transitoires et disparaissent sans laisser de séquelles. Ils peuvent être récidivants. Ils ne sont pas ou très peu prurigineux. Les patients peuvent rapporter une sensation de tiraillement, de douleur, de tension voire de chaleur. Ils ne sont pas inflammatoires. Les AO bradykiniques ne sont jamais accompagnés de plaques urticariennes. Ils sont parfois précédés d'un rash réticulé (érythème marginé) qu'il ne faut pas confondre avec une urticaire.

La localisation au niveau des muqueuses digestives se traduit par des douleurs abdominales intenses associées parfois à des nausées et à des vomissements. Des crises abdominales graves peuvent se compliquer d'ascite associée à une hypovolémie (avec hypotension et malaise) suite

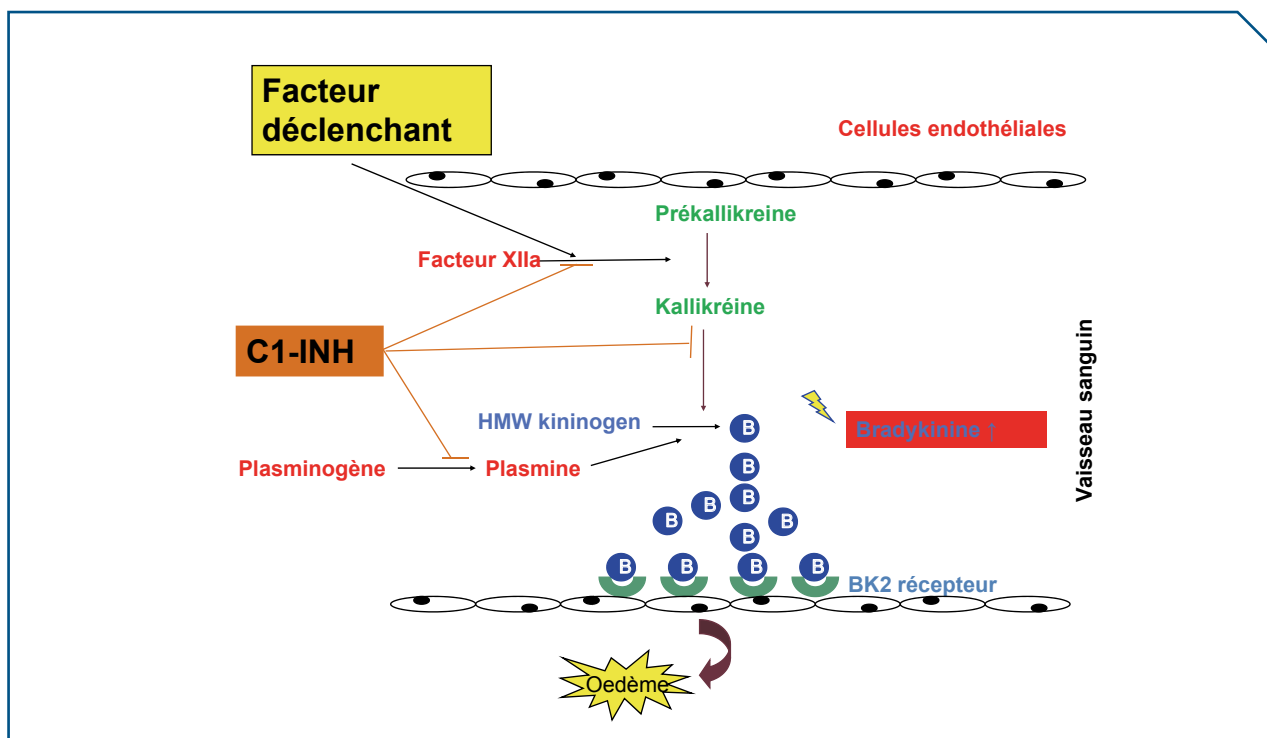


Figure 1. Physiopathologie de l'angio-oedème

à la fuite liquidienne extra-vasculaire. La localisation laryngée conditionne le pronostic de la maladie. Elle se traduit initialement par une gêne, une douleur du fond de la gorge puis par une dysphonie, et une dysphagie. Lorsque la dyspnée inspiratoire apparaît, le risque d'asphyxie est important en l'absence de thérapeutique adaptée.

L'œdème de Quincke dans le langage courant correspond à un angio-œdème de la face avec parfois extension au secteur ORL. Cette dénomination ne préjuge toutefois en rien de l'étiologie de l'angio-œdème. En revanche, *stricto sensu*, la maladie de Quincke est un œdème angioneurotique, maintenant appelé angio-œdème bradykinique héréditaire. Les principales présentations cliniques de l'AOH sont illustrées dans la Figure 2.

D'autres symptômes sont possibles tels que des céphalées, des plaintes urinaires (cystalgies, rétention aiguë d'urine..), douleur thoracique, arthralgies des ceintures. Divers facteurs déclenchants sont bien identifiés : stress émotionnel, traumatisme physique, fatigue, pilule oestroprogestative, médicaments (IEC, sartans). Les crises sont influencées par les modifications hormonales chez la femme (grossesses, menstruations, prise d'oestroprogestatifs). Certaines situations sont également à risque (interventions chirurgicales, soins dentaires).

QUAND ÉVOQUER L'ANGIO-OEDÈME HÉRÉDITAIRE (AOH) ?

Face à un patient qui rapporte des épisodes d'œdème, plusieurs éléments plaident en faveur d'une étiologie bradykinique: le caractère local et transitoire, la localisation abdominale, l'absence de séquelles. Classiquement, les crises d'AOH ne répondent pas au traitement par des corticoïdes ou des agents antihistaminiques. Elles répondent toutefois bien à l'acide tranexamique par un mécanisme détaillé ci-dessous. Un contexte familial et un début précoce des symptômes plaident également en faveur d'une forme héréditaire. Le contexte familial peut toutefois parfois faire défaut: 15 % des patients sont totalement asymptomatiques et il existe des formes sporadiques (30 % de mutations *de novo* qui sont retrouvées chez le cas index et non chez ses ascendants mais pouvant être transmis à ses descendants).

LES DIVERS SOUS-TYPES D'AOH

Les angio-œdèmes héréditaires dits de types I et II sont la conséquence d'un déficit en C1-inhibiteur (C1-INH). Le type I (déficit quantitatif) est lié à une mutation du gène

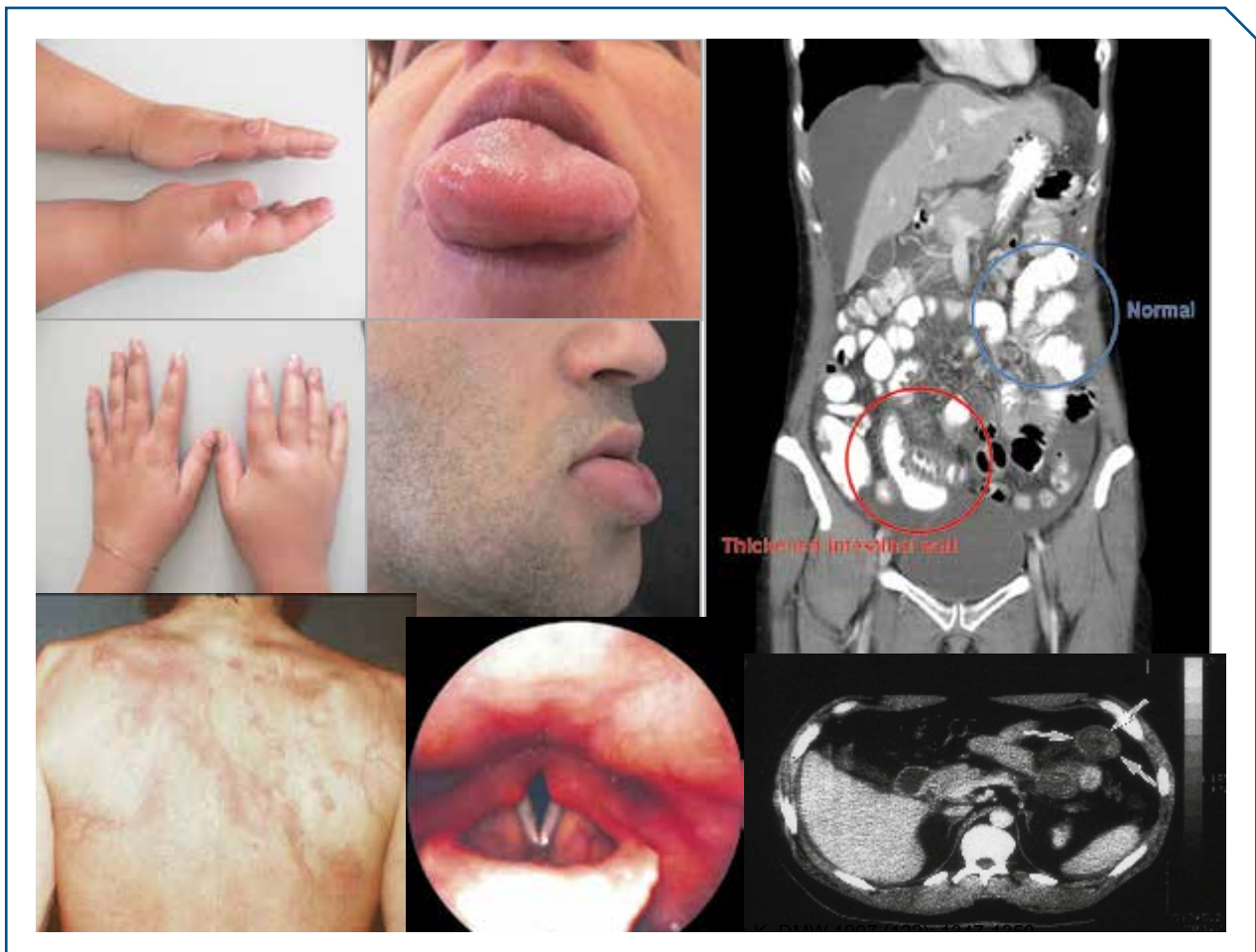


Figure 2. Illustrations des manifestations cliniques de l'angio-œdème

SERPING1 (gène qui code pour le C1-INH). Cette mutation empêche la synthèse de la protéine C1-INH. Sur le plan biologique, il y a donc un taux bas de C1-INH. Le type II (déficit qualitatif) est lié à une mutation du même gène entraînant la production d'une protéine C1-INH non fonctionnelle. Les types I et II ne diffèrent pas sur le plan clinique. La seule distinction est biologique.

Il existe un type III d'AOH dont le diagnostic doit être évoqué si la concentration et l'activité fonctionnelle du C1-INH sont normaux et s'il n'y a pas de mutation sur le gène *SERPING1*. Cette entité est connue depuis 2000. Elle est liée à une augmentation de l'activité des kininogénases, les protéases qui favorisent l'apparition de la bradykinine : facteur Hageman, plasmine, kallikréine. Chez 15 % des patients avec une forme de type 3, on identifie une mutation responsable d'un gain de fonction sur le gène *FXII* de la coagulation (9;10). Le type III prédomine chez les femmes. Les facteurs hormonaux jouent un rôle important dans ce type d'AOH. En effet, les crises sont favorisées par la prise de pilules oestroprogestatives et par les grossesses.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'AOH ?

D'un point de vue biologique, les dosages quantitatifs et fonctionnels du C1-INH ainsi que le dosage du composé C4 du complément permettent de poser le diagnostic. L'abaissement de la concentration de C1-INH doit être confirmé sur deux prélèvements distincts. Les dosages sont considérés comme pathologiques lorsque les concentrations quantitatives des mesures pondérales et/ou fonctionnelles sont inférieures à 50 % des valeurs normales. L'abaissement en parallèle du C4 est un élément en faveur du caractère pathologique du taux abaissé du C1-INH (Figure 3). Il faut être très prudent quant à l'interprétation d'un faible abaissement du taux de C1-INH. Le taux fonctionnel de C1-INH est physiologiquement abaissé lors des grossesses et lors de la prise de pilule oestroprogestative sans caractère pathologique. Dans ces contextes physiologiques, le taux de C4 est normal. En conséquence, il ne faut pas faire de dosages du C1-INH pendant la grossesse car ils seront ininterprétables. Enfin, l'abaissement du taux

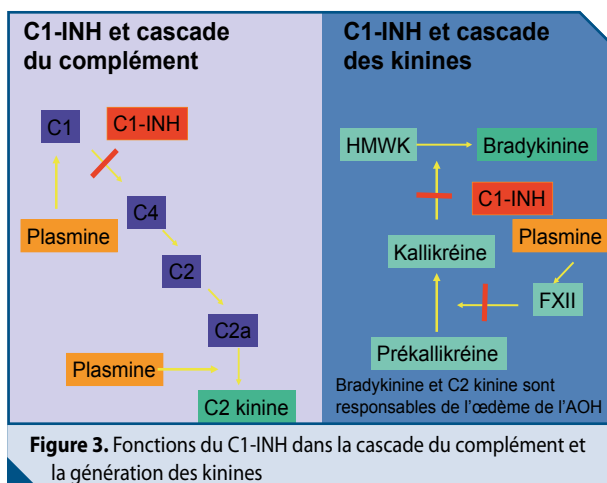


Figure 3. Fonctions du C1-INH dans la cascade du complément et la génération des kinines

de C1-INH sous pilule ne justifie en aucun cas l'arrêt de la contraception. En cas de doute, un avis auprès d'un spécialiste doit être pris.

Une enquête familiale est recommandée par le dosage du C1-INH chez les parents du cas index puis en fonction chez les collatéraux et les descendants même s'ils ne sont pas symptomatiques (15 % des patients sont totalement asymptomatiques). Dans certains cas très rares, on peut avoir un doute diagnostique entre une forme héréditaire et acquise. Les angio-œdèmes (AO) acquis par déficit en C1-INH ont un taux de composé C1q du complément souvent abaissé (80 % des cas). Les AO acquis peuvent être liés à des anticorps dirigés contre le C1-INH. Une dysglobulinémie d'origine indéterminée est souvent associée. Si une forme de type 3 est suspectée, une recherche de mutation du gène *FXII* est indiquée. En son absence, il est à l'heure actuelle impossible de faire une enquête familiale biologique. L'enquête familiale ne pourra être que clinique.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES DE L'AOH

L'angio-œdème héréditaire est une maladie à déterminisme génétique le plus souvent monogénique avec une transmission autosomique dominante. En cas de suspicion d'AOH par déficit en C1-INH, la recherche d'une mutation sur le gène *SERPING1* ne doit pas être systématique sauf si l'on a un doute avec une forme acquise ou un AOH de type III. En effet, le dosage du C1-INH et l'enquête familiale suffisent à établir le diagnostic d'AOH de type I ou II. Les variants phénotypiques de type I & II sont associés à une mutation de la séquence du gène *SERPING1* codant pour le C1-inhibiteur dans la majorité des cas. Près de 300 mutations différentes ont été décrites à ce jour. On découvre presque une mutation différente par famille. Elle peut être *de novo* (c'est-à-dire néo-mutation transmissible dans la descendance) dans 25-30 % des cas. Il n'y a pas de corrélation évidente entre le type et la localisation de la mutation et le phénotype (type I ou type II) et ce d'autant qu'il y a une grande variabilité phénotypique au sein d'une même famille.

Le test génétique peut être proposé aux apparentés des patients atteints ayant une mutation du gène *SERPING1* au premier degré (parents, enfants, fratrie) dans le cadre d'un conseil génétique. Cela permet d'identifier les patients à haut risque de développer un AOH avant toute manifestation clinique et donc de leur proposer une prise en charge prophylactique adaptée.

Le déterminisme génétique du type III plus récemment décrit est moins bien connu. Il est vraisemblablement hétérogène. Des mutations dans le gène codant pour le facteur de coagulation XII dans 15 à 20 % des cas. L'altération d'autres gènes impliqués dans le métabolisme de la bradykinine est suspectée mais non encore identifiée.

ANGIO-OEDÈMES ACQUIS (ANTICORPS ANTI C1-INH)

Ils sont souvent associés à une dysglobulinémie monoclonale indéterminée, une hémopathie ou une maladie auto-immune. Les symptômes de la maladie associée peuvent apparaître plusieurs années après la première poussée d'angio-oedème. Il faut savoir dépister régulièrement ces pathologies lorsque l'on prend en charge un angio-oedème acquis. Les formes acquises surviennent plus volontiers chez la personne de plus de 60 ans, sans contexte familial. Les examens biologiques montrent une réduction quantitative et qualitative du C1-INH associée à une réduction du composé C1q qui signe la forme acquise. Le traitement est en priorité celui de la maladie associée et/ou le recours aux traitements immunosuppresseurs.

ANGIO-OEDÈMES MÉDICAMENTEUX

La prise d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) expose à un risque d'angio-oedème chez 0,5 % environ des patients. Il s'agit alors d'angio-oedème sévère touchant souvent la face et le secteur ORL. La survenue d'un angio-oedème sous ce type de médicament impose l'arrêt définitif du médicament et l'interdiction de prise de tout médicament de la même classe. Il faut doser le C1-INH dans tous les cas car il faut éliminer un angio-oedème acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la prise d'IEC. Cependant, dans la plupart des cas, les dosages sont strictement normaux.

Les antagonistes de l'angiotensine II (AII) peuvent donner aussi ce type d'effets secondaires mais avec une incidence bien moindre. La prise en charge est la même que pour les IEC. Il faut souligner que les patients ayant fait un angio-oedème sous IEC ont 10 % de risque de faire un angio-oedème sous AII.

TRAITEMENT DE L'ANGIO-OEDÈME

L'angio-oedème est une maladie grave. Au cours de l'histoire et de l'évolution de sa maladie, chaque patient sera, à différents moments de sa vie, exposé à des crises d'angio-oedème de localisation et d'intensité variables. Certaines crises peuvent le mettre particulièrement en danger : l'œdème laryngé et les crises abdominales sévères. Le diagnostic est généralement posé avec retard, en moyenne que 7 à 12 ans après la première crise. Très peu d'enfants sont de fait diagnostiqués à l'heure d'aujourd'hui.

TRAITEMENT DES CRISES

Nous disposons aujourd'hui de plusieurs agents pour le traitement des crises d'angio-oedème héréditaire bradykinique : l'icatibant et le concentré de C1-INH pour les crises sévères, l'acide tranexamique pour les crises modérées. La prise en charge thérapeutique est assez empirique car il

manque de grandes études contrôlées du fait de la rareté de la pathologie. Toutefois, il existe des consensus internationaux rédigés par des groupes d'experts (11). C'est le médecin spécialiste de l'AOH ou le centre d'expertise qui choisit le traitement le plus approprié pour chaque patient en fonction de la sévérité de l'affection. Les AOH de type III étant de découverte plus récente que les types I et II, il existe encore peu de données sur le traitement de ces derniers.

TRAITEMENTS DES AOH DE TYPES I ET II

En cas de crise d'AOH, le recours à l'épinéphrine, aux anti-histaminiques et aux corticoïdes est inefficace. Les diverses options thérapeutiques spécifiques sont décrites ci-dessous et résumées dans le Tableau 1.

LIMITATION DE LA CONSOMMATION DE C1-INH PAR LES ANTIFIBRINOLYTIQUES

L'acide tranexamique (Exacyl®) est généralement recommandé compte tenu de sa bonne tolérance. Il présente aussi une efficacité certaine en cas de crise où il peut être donné par voie orale ou intraveineuse. L'administration doit être très précoce. Si l'œdème est déjà installé, son efficacité peut-être diminuée. L'acide tranexamique agit par un mécanisme indirect lié à ses propriétés antifibrinolytiques en réduisant la production de plasmine, ce qui épargne et limite en quelque sorte la consommation de C1-INH (Figure 3).

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION PAR LES CONCENTRÉS DE C1-INH

Il s'agit généralement de produits stables dérivés du sang. Il s'agit d'une thérapie de substitution dont le but est de corriger le déficit en C1-INH (Figure 4) (12,13). Plusieurs concentrés sont disponibles dont le Cinryze® (14). Il s'agit d'un concentré plasmatique doublement nanofiltré de C1-INH. Le Cinryze® est disponible sous un conditionnement qui contient 2 flacons de Cinryze® (500U), 2 flacons de solvant et un set d'administration intraveineux. Le Cinryze® se conserve à température ambiante sous 25°C pendant 2 ans. La demi-vie après administration intraveineuse est de 56 heures. Les principales indications du concentré de C1-INH sont les crises graves (œdèmes laryngés, crises abdominales sévères) et la prévention des crises (prophylaxie) dans certaines circonstances (préparation en vue d'une intervention chirurgicale urgente). Dans de rares cas et pour les patients bien ciblés présentant des

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

Tableau 1. Options thérapeutiques de l'AOH

Traitement	Cible	Nom	Mode d'action
Antifibrinolytique	C1-INH	Acide Tranexamique (Exacyl®)	Réduction de la consommation du C1-INH (moins de génération de plasmine)
Androgènes atténués	C1-INH	Danazol (Danadrol®)	Augmentation de la synthèse hépatique du C1-INH
Concentrés C1-INH	C1-INH	Inhibiteur de C1, humain (Berinert®, Cinryze▼®)	Remplacement / substitution du C1-INH
Antagonistes récepteurs B2 de la bradykinine	Récepteurs bradykinine	Icatibant (Firazyr®)	Inhibition du récepteur de la bradykinine

crises sévères et récurrentes, il peut être proposé en traitement de fond dit prophylactique à la dose de 1 500 à 2 000 U en 2 fois par semaine voire davantage. Le Béринert® est un autre concentré plasmatique de C1-INH, pasteurisé, largement utilisé mais dont les conditions de remboursement en Belgique sont plus limitées (traitement des crises et prévention avant gestes invasifs). Il existe une formule recombinante de C1-INH (Ruconest®) non disponible en Belgique (15).

INHIBITION DES RÉCEPTEURS À LA BRADYKININE PAR L'ICATIBANT (FIRAZYR®)

L'icatibant (Firazyr®) est un décapeptide synthétique sans origine plasmatique. C'est un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine (Figure 4) (16-21). Ce traitement n'est toutefois administré que lors de la survenue d'une crise, lorsque la bradykinine est présente en excès, et non de façon préventive. Le produit s'utilise à la dose de 30 mg en injection sous-cutanée (seringue préremplie de 3 ml). Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté, ni aucune réaction allergique ou anaphylactique dans le cadre des études cliniques réalisées en vue de l'enregistrement. Tout patient à risque doit pouvoir en disposer à domicile. Pour l'instant, le traitement n'est pas indiqué chez l'enfant ni chez la femme enceinte. L'avantage de l'icatibant est qu'il est administré par voie sous-cutanée. Les injections peuvent être répétées si besoin (maximum 3 fois par 24 heures et 8 fois par mois sur base des études).

AUGMENTATION DE LA PRODUCTION HÉPATIQUE DE C1-INH PAR DES ANDROGÈNES

Le Danazol a montré son efficacité dans l'AOH de types I et II. Il augmente la synthèse hépatique du C1-INH et du C4. À

la dose de 600 mg/j, le taux de C1-INH peut s'élever à plus de 50 % du taux normal. Cependant, c'est un androgène, souvent mal toléré ; ses effets secondaires pour la plupart dose-dépendants sont particulièrement marqués chez la femme. Il n'est pas recommandé chez l'enfant ni chez la femme enceinte. Il est responsable de prise de poids, d'hypertension artérielle, de modifications de la voix, d'anomalies de cycles menstruels, d'hypertension artérielle, d'acné, de diabète, de dyslipidémie. Il peut être responsable d'hépatite, d'adénomes hépatiques, voire d'hépatocarcinomes. Tout traitement au long cours impose une surveillance biologique et radiologique du foie ainsi que du bilan lipidique. Il est utilisé en traitement de fond à la plus petite dose efficace (de 50 mg à 200 mg/j). L'adaptation de la dose doit se faire en fonction de la clinique et en aucun cas en fonction des dosages biologiques. La dose minimale cliniquement efficace doit toujours être recherchée. Le Danazol peut être utilisé brièvement pendant quelques jours avant une procédure invasive pour corriger transitoirement la concentration de C1-INH lors d'un geste invasif (22).

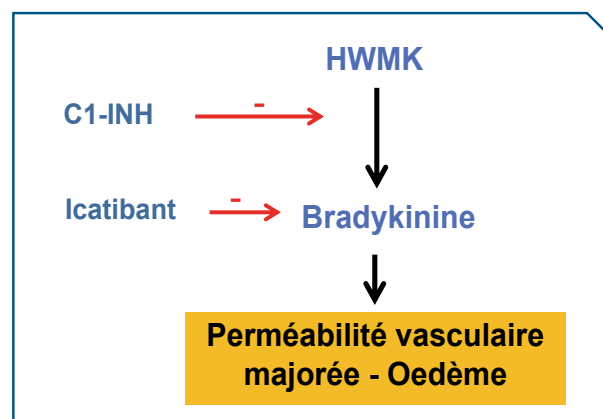


Figure 4. Sites d'actions du C1-INH et de l'icatibant

La spécialité Danatrol® a été retirée du marché belge en mars 2013 et il n'existe plus de spécialité à base de danazol en Belgique. Celui-ci peut toutefois être importé de l'étranger par le pharmacien sur base d'une déclaration du médecin.

AUTRES MESURES THÉRAPEUTIQUES

Les autres mesures à ne pas négliger, surtout pour les crises abdominales, sont le recours aux antalgiques, l'apport liquidien (en cas d'ascite), les antiémétiques. En cas de crise laryngée, l'intubation ou la trachéotomie sont parfois nécessaires.

QUELLE CONTRACEPTION ?

Les pilules oestroprogestatives aggravent les symptômes chez 80 % des femmes. Ce type de pilule n'est donc pas indiqué chez les femmes ayant un AOH. On doit leur proposer une pilule progestative. Le stérilet est une bonne alternative et est très bien toléré en général.

QUE FAIRE LORS DES GROSSESSES ?

La fertilité et le taux de fausses couches spontanées sont identiques à ceux de la population générale. Dans 1/3 des cas, la grossesse aggrave la pathologie mais dans 1/3 des cas elle l'améliore. Pendant la grossesse, le traitement de fond par acide tranexamique peut être poursuivi. Le traitement par Danazol doit, en revanche, être arrêté. Le traitement des crises graves repose sur le concentré de C1-INH. Chez certaines patientes, un traitement préventif par des injections régulières de concentré de C1-INH peut être envisagé (23).

LORS DE L'ACCOUCHEMENT

Si la patiente a eu une aggravation de sa pathologie avec des crises graves fréquentes, il faut préparer l'accouchement avec du concentré de C1-INH (20 U/Kg). Si la pathologie a été peu sévère, un traitement prophylactique par concentré de C1-INH n'est pas justifié. Celui-ci doit en revanche être à disposition dans la salle d'accouchement en cas de besoin. La péridurale est autorisée et même vivement conseillée. Le taux de césariennes n'est pas plus élevé chez ces patientes que celui de la population générale.

QUELS CONSEILS GÉNÉRAUX POUR LE PATIENT AVEC AOH ?

1. Connaître sa maladie

D'un individu à l'autre les crises peuvent être très différentes mais chez un même individu, elles se reproduisent souvent au même endroit. La localisation des

œdèmes est très variée : les membres, la sphère ORL (risque vital), la sphère digestive (la crise ressemble alors à une urgence chirurgicale), etc. Ces œdèmes apparaissent suite à un traumatisme ou à un stress même minime. Ils ne cèdent pas sous corticoïdes ni sous antihistaminiques. Le tableau clinique peut être très différent d'un patient à l'autre même au sein d'une même famille.

2. Distinguer les crises modérées des crises sévères (œdème laryngé, de la face, du cou, de la langue, ORL) car ces crises peuvent engager le pronostic vital et nécessiter un traitement spécifique adapté.
3. Connaître le traitement de crise sévère et l'avoir à proximité. S'il le désire, il pourra se familiariser lors de la consultation avec le matériel d'injection (la seringue préremplie pour l'icatibant par voie sous-cutanée ou le kit d'injection en intraveineux lent du concentré de C1-INH et la technique d'auto-injection). Un membre de son entourage proche pouvant aussi être concerné par l'urgence thérapeutique, il lui sera alors proposé d'assister à cette partie de la consultation. À défaut d'un personnel médical disponible rapidement en cas d'œdème laryngé ou de crise abdominale sévère, un gain de temps salutaire pourra ainsi être obtenu entre le début de la crise et l'injection du traitement. En cas d'auto-administration, le patient ne doit pas rester seul. Une surveillance médicale doit être assurée au plus vite jusqu'à l'amélioration notable du patient.
4. Savoir identifier les facteurs déclenchants et les situations à risque.
5. Connaître la nécessité de mesures de prophylaxie avant tout soin dentaire ou geste chirurgical.
6. Connaître les médicaments contre-indiqués : dextrans (qui activent le facteur XII), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste de l'angiotensine II (sartans), acétate de cyprotérone, les pilules oestroprogestatives en général sont à éviter et il faut leur préférer les pilules macroprogestatives.
7. Disposer d'une carte de soins et d'urgence pour pouvoir la présenter à tout professionnel de santé le prenant en charge.
8. Suivi médical régulier

Il est indispensable d'être suivi au moins annuellement par un spécialiste référent de la pathologie afin de suivre l'évolution de la maladie et de déterminer la prise en charge thérapeutique (traitement de fond, traitement de crise et traitement prophylactique). Une consultation d'éducation thérapeutique est indispensable pour que le patient apprenne à connaître sa pathologie et se familiarise avec les traitements d'urgence.

L'AOH AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC : ÉTAT DES LIEUX

Lors du dernier recensement en 2014, 38 patients issus de 13 familles atteints d'un AOH de type 1 ou 2 différentes étaient régulièrement suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc (Tableau 2). Il s'agissait majoritairement de femmes. Un grand nombre de patients a régulièrement recours à de l'Exacyl®. Une faible proportion de ces patients est sous traitement préventif de longue durée (prophylaxie) (Tableau 2). Un grand nombre de ces patient(e)s est suivi au sein centre d'hématologie et y tirent profit de l'éducation à l'auto-traitement intraveineux enseigné aux patients hémophiles. La prise en charge a été sensiblement améliorée par une optimisation des méthodes de dosages du C1-INH, l'analyse génétique du gène *SERPING1*, l'approvisionnement des patients en vue de l'auto-traitement à domicile.

LES DÉFIS DE L'AOH EN BELGIQUE

Comme de nombreuses maladies rares, la prise en charge de l'AOH est confrontée à de multiples défis détaillés ci-dessous :

- ▶ Sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé à l'AOH
- ▶ Promotion du référencement des patients dans des centres d'excellence (à définir)

- ▶ Mise en place d'un registre national
- ▶ Promotion de l'autogestion de la maladie par chaque patient (auto-traitement / disponibilité des traitements au domicile)
- ▶ Responsabilisation de chaque patient vis-à-vis de son traitement (carnet de bord, ...)
- ▶ Collecte d'outcome data (efficacité, qualité de vie,...) démontrant la valeur des traitements
- ▶ Amélioration du diagnostic et de la prise en charge des AOH de type III
- ▶ Sensibilisation des patients à l'importance de la participation active à la recherche clinique

EN SAVOIR PLUS À PROPOS DE L'AOH

Il existe une association de patients en Belgique (<http://www.haebelgium.be/>) de même qu'une association internationale (www.haei.org). Ces associations animent de multiples initiatives qui contribuent à l'amélioration de la reconnaissance de la maladie et à une optimisation de sa prise en charge.

Tableau 2 Patients avec HAE suivis à Saint-Luc (2014)

38 Patients (13 familles)		100%
Femmes		68%
Hommes		32%
Enfants		15%
Adultes		85%
Consultations en 2014		59%
Auto-traitement		21%
Traitement par C1-INH ou Icatibant	Néant	31%
	Berinert®	15%
	Firazyr – Berinert®	5%
	Firazyr®	5%
	Cinryze▼®	34%
	Cinryze▼ - Firazyr®	2%
Prophylaxie long terme		21%
Stock à domicile		28%
Acide tranexaminique		68%
Danazol		8%

RÉFÉRENCES

1. Bjorkqvist J, Sala-Cunill A, Renne T. Hereditary angioedema: a bradykinin-mediated swelling disorder. *Thromb Haemost* 2013; 109(3):368-374.
2. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H *et al.* WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5(12):182-199.
3. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012; 379(9814):474-481.
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B *et al.* 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):24.
5. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C *et al.* C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(3):379-394.
6. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(5):413-418.
7. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema-occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162(2):149-155.
8. Bork K, Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45(1):7-16.
9. Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br J Dermatol* 2007; 156(5):1063-1065.
10. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343(4):1286-1289.
11. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J *et al.* C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol* 2015.
12. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunother* 2014; 6(5):533-551.
13. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN *et al.* Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr* 2013; 162(5):1017-1022.
14. Farkas H, Varga L. Human Plasma-Derived, Nanofiltered, C1-Inhibitor Concentrate (Cinryze(R)), a Novel Therapeutic Alternative for the Management of Hereditary Angioedema Resulting from C1-Inhibitor Deficiency. *Biol Ther* 2012; 2:2.
15. Manson AL, Dempster J, Grigoriadou S, Buckland MS, Longhurst HJ. Use of recombinant C1 inhibitor in patients with resistant or frequent attacks of hereditary or acquired angioedema. *Eur J Dermatol* 2014; 24(1):28-34.
16. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A *et al.* Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2014; 69(3):305-314.
17. Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Reshef A, Aberer W, Maurer M *et al.* Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy* 2013; 68(11):1452-1459.
18. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M *et al.* Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363(6):532-541.
19. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G *et al.* Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013; 8(2):e53773.
20. Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, Petraroli A, Triggiani M, Cicardi M. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. *Allergy* 2012; 67(8):1074-1077.
21. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics* 2013; 7:103-113.
22. Hermans C, Vander VS, Lambert C. Successful management of hereditary angioedema during tonsillectomy: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23(2):155-157.
23. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(3):271-276.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Dr. Catherine LAMBERT, MD, Cliniques universitaires Saint-Luc, Haemostasis and Thrombosis Unit, Division of Haematology, B-1200 Brussels

CONFLITS D'INTÉRÊTS

La publication de cet article a été soutenue par la société CAF-DCF qui commercialise le Cinryze[▼] (inhibiteur de C1 estérase) et la société Shire qui commercialise le Firazyr[®] (icatibant).

Pour toute information complémentaire concernant les indications et la sécurité de ces deux produits, veuillez consulter les notices et les résumés des caractéristiques des produits (www.ema.europa.eu/.../WC500022966.pdf et www.ema.europa.eu/.../WC500108895.pdf)

Correspondance

Pr. CEDRIC HERMANS, MD, FRCP (Lon, Edin), PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Haemostasis and Thrombosis Unit
Division of Haematology
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant.

Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

Liste des excipients: Chlorure de sodium, Acide acétique, glacial (pour ajustement du pH), Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), Eau pour préparation injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable. La solution est un liquide transparent et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES: 4.1 Indications thérapeutiques

Firazyr est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase).

4.2 Posologie et mode d'administration

Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.

Posologie: La dose recommandée est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané.

Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de Firazyr peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de Firazyr peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de Firazyr sur une période de 24 heures.

Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr par mois ont été administrées au maximum.

Populations spéciales: Patients âgés: Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant.

L'importance de ceci en termes de sécurité d'emploi de Firazyr est inconnue (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatiques. **Insuffisance rénale:** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de Firazyr chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données disponibles.

Mode d'administration: La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale. En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé. La décision de recourir à l'auto-administration de Firazyr revient exclusivement au médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des angio-oedèmes héréditaires (voir rubrique 4.4). Chaque seringue de Firazyr est à usage unique. Firazyr, solution injectable, doit être injecté lentement en raison du volume à administrer (3 ml).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance: Dans les études cliniques d'enregistrement, 999 crises d'AOH au total ont été traitées par 30 mg d'icatibant administré par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. Firazyr 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 volontaires sains et 236 patients atteints d'AOH. La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des études cliniques ont présenté des réactions au niveau du site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un oedème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont été généralement légères à modérées, transitoires et se sont résolues sans intervention.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau: La fréquence des effets indésirables figurant au Tableau 1 est définie à l'aide de la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec l'icatibant: Classe de système d'organes (catégorie de fréquence) Terme préférentiel: Affections du système nerveux: (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) Sensation vertigineuse, Céphalées; Affections gastro-intestinales: (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$); Nausées; Affections de la peau et du tissu sous-cutané: (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) Rash, Erythème, Prurit; Troubles généraux et anomalies au site d'administration: (Très fréquent, $> 1/10$) Réactions au site d'injection*

(Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$): Fièvre; Investigations: (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) Augmentation des transaminases; * Ecchymose au point d'injection, hématome au site d'injection, brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, hypoesthésie au site d'injection, irritation au point d'injection, engourdissement au site d'injection, oedème au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de pression au site d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, urticaire au point d'injection et chaleur au niveau du site d'injection. Description de réactions indésirables sélectionnées: Immunogénicité: Pendant le traitement en administrations répétées dans les études de phase III contrôlées, une positivité transitoire pour les anticorps anti-icatibant a été observée dans de rares cas. L'efficacité a été maintenue chez tous les patients. Un patient traité par Firazyr était positif pour les anticorps anti-icatibant avant et après le traitement par Firazyr. Ce patient a été suivi pendant 5 mois et la recherche d'anticorps anti-icatibant a été négative lors des prélèvements ultérieurs. Aucune réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique n'a été rapportée avec Firazyr.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Orphan Therapies GmbH, Friedrichstrasse 149, D-10117 Berlin, Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/461/001, EU/1/08/461/002

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: Mars 2013

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Les effets indésirables doivent également être rapportés à Shire via globalpharmacovigilance@shire.com.

DENOMINATION DU MEDICAMENT : CINRYZE® (inhibiteur de C1 [humain]) - 500 unités poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque flacon de poudre monodose contient 500 unités d'inhibiteur de C1 (humain). Après reconstitution, un flacon contient 500 unités d'inhibiteur de C1 (humain) pour 5 ml, soit une concentration de 100 unités/ml. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre blanche. Le solvant est une solution limpide et incolore. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes et adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. **POSOLOGIE** : Le traitement par Cinryze doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angioedème héréditaire (AOH). **Adultes et adolescents** : Traitement des crises : 1000 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë. Une deuxième dose de 1000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes. Pour les patients présentant des crises sévères, notamment les crises laryngées, ou si le traitement tarde à être mis en oeuvre, la deuxième dose peut être administrée avant la fin de ce délai de 60 minutes. Prévention systématique : La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 1000 unités de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par Cinryze doit être réévaluée régulièrement. Prévention avant une intervention : 1000 unités de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale. **Les enfants avant l'adolescence** : La sécurité et l'efficacité de Cinryze n'ont pas encore été établies. **Patients âgés** : Aucune investigation particulière n'a été menée. La dose est la même que pour les adultes. **Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique** : Aucune investigation particulière n'a été menée. La dose est la même que pour les adultes. **MODE D'ADMINISTRATION** : Par voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 ml par minute. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de sécurité : Le seul effet indésirable fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) observé après la perfusion de Cinryze lors des essais cliniques a été une éruption cutanée ; la description des caractéristiques de ces éruptions n'était pas spécifique ; elles étaient habituellement décrites comme touchant les extrémités supérieures, la poitrine, l'abdomen ou le site d'injection. Aucune de ces éruptions cutanées n'était grave et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. Liste tabulée des effets indésirables : La fréquence d'un effet indésirable était estimée essentiellement à partir de la somme des événements indésirables uniques associés à Cinryze, décrits dans l'ensemble des 8 études cliniques terminées chez les sujets présentant un AOH. Cela comprend les données issues de deux études contrôlées contre placebo, de trois études en ouvert, de trois sujets dans le cadre d'un usage compassionnel et des rapports de pharmacovigilance. Au total, on dénombre 385 expositions de sujets, avec plus de 14 500 injections de Cinryze au cours de ces études. Les effets indésirables qui pourraient être associés au traitement par Cinryze (lien défini par l'investigateur comme étant possible, probable ou confirmé) sont classés par système MedDRA de classe d'organe et par fréquence absolue dans le tableau 1. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), très rare ($< 1/10 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. Effets indésirables susceptibles d'être dus à l'administration de Cinryze, tels que rapportés lors des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance : Affections du système immunitaire - fréquence indéterminée : hypersensibilité ; troubles du métabolisme et de la nutrition - peu fréquent : hyperglycémie ; affections du système nerveux - peu fréquent : étourdissements, céphalées ; affections vasculaires - peu fréquent : thrombose veineuse, phlébite, brûlure veineuse, bouffées vasomotrices ; affections respiratoires thoraciques et médiastinales - peu fréquent : toux ; affections gastro-intestinales - peu fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ; affections de la peau et du tissu sous-cutané - fréquent : éruption cutanée, peu fréquent : dermatite de contact, érythème, prurit ; affections musculo-squelettiques et systémiques - peu fréquent : œdème des articulations, arthralgie, myalgie ; troubles généraux et anomalies au site d'administration - peu fréquent : éruption cutanée/érythème au site d'injection, douleur au site de perfusion, gêne thoracique, pyrexie. Description d'effets indésirables sélectionnés : Parmi les cas de thrombose veineuse, le facteur de risque sous-jacent le plus fréquent était la présence d'un cathéter à demeure. Les réactions locales au site d'injection étaient peu fréquentes. Lors des études cliniques, des réactions locales (décrites comme une douleur, un hématome ou une éruption cutanée au site d'injection/du cathéter, une brûlure veineuse ou une phlébite) se sont produites en association avec 0,2 % des perfusions. Population pédiatrique : Sur les 8 études cliniques réalisées, 46 patients différents de la population pédiatrique ont été inclus et exposés à Cinryze (2 à 5 ans : n = 3 ; 6 à 11 ans : n = 17 ; 12 à 17 ans : n = 26). Chez ces enfants et adolescents, les seuls effets indésirables avec Cinryze étaient des céphalées, des nausées, une pyrexie et un érythème au site de perfusion. Aucun de ces effets indésirables n'était grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement. Globalement, la tolérance et la sécurité de Cinryze étaient comparables dans les populations pédiatrique et adulte. En ce qui concerne la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : ViroPharma SPRL, Rue Montoyer 47, B-1000, Bruxelles, Belgique **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : EU/1/11/688/001 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale restreinte. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Octobre 2014.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Les effets indésirables doivent également être rapportés à Shire via globalpharmacovigilance@shire.com.

LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES À L'ÂGE ADULTE, CE QU'IL FAUT EN SAVOIR...

A. Pasquet, S. Pierard, Th. Sluysmans

What must be known about congenital cardiopathies in adults

Medical and surgical progress currently allows a majority of patients with congenital heart disease to reach adulthood. This article sought to review the main congenital heart diseases and their evolution during adult life.

KEY WORDS

Congenital heart disease in adults, atrial septal defect, ventricular septal defect, Tetralogy of Fallot

Les progrès médicaux et chirurgicaux permettent actuellement à la majorité des patients atteints de cardiopathies congénitales d'atteindre l'âge adulte. Cet article revoit les principales cardiopathies congénitales et leur évolution à l'âge adulte.

INTRODUCTION

Les progrès de la cardiologie pédiatrique et de la chirurgie cardiaque congénitale ces trente dernières années ont permis aux enfants atteints de malformations cardiaques, non seulement, de survivre mais aussi de grandir et progressivement d'atteindre l'âge adulte. Aujourd'hui, 90 % des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale vont atteindre l'âge adulte. Avec eux arrive une nouvelle population de patients jeunes qui peuvent présenter des séquelles tardives de leur malformation cardiaque ou des conséquences à long terme de la chirurgie réparatrice mais aussi présenter des problèmes « cardiaques » de type « dégénératifs » comme tout patient ! Cet article va revoir brièvement les principales malformations cardiaques et leur devenir à l'âge adulte.

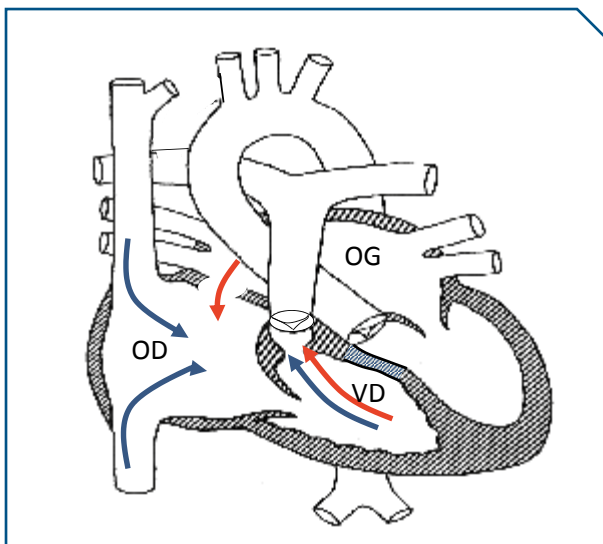


Figure 1 : Communication interauriculaire (CIA) ostium secundum, les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche

COMMUNICATION INTERAURICULAIRE

Il existe principalement 3 types de communication interauriculaire (CIA)

La CIA *ostium secundum* (Figure 1), située au niveau de la *fossa ovalis*, est en quelque sorte un « trou » au milieu du septum interauriculaire. C'est la forme la plus fréquente des CIA mais aussi la malformation cardiaque la plus fréquemment diagnostiquée à l'âge adulte.

La CIA *ostium primum* est localisée dans la partie basse du septum interauriculaire au niveau du plancher de l'oreillette, elle s'accompagne de malformations plus ou moins sévères des valves mitrale et tricuspide et est souvent rencontrée dans des formes syndromiques (par exemple la trisomie 21).

La CIA *sinus venosus* est beaucoup plus rare et s'accompagne généralement de malposition d'une ou plusieurs veines pulmonaires qui vont drainer le retour veineux des poumons vers l'oreillette droite plutôt que l'oreillette gauche.

La CIA entraîne un passage de sang (shunt) de l'oreillette gauche vers l'oreillette droite, les pressions des 2 oreillettes étant basses, c'est en quelque sorte la taille de l'orifice qui va déterminer l'importance du shunt. Ce shunt entraîne

principalement une surcharge de volume pour l'oreillette droite et secondairement le ventricule droit. Cette surcharge de volume, avec les années qui passent, va entraîner une dilatation progressive du ventricule droit et, dans les stades ultimes, une défaillance du ventricule droit. Une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la surcharge en volume sanguin au niveau des artères pulmonaires apparaît le plus souvent tardivement dans l'évolution de la maladie (sauf les CIA *ostium primum* accompagnant des anomalies génétiques comme la trisomie 21).

La plupart des enfants opérés d'une CIA sans autre malformation associée ne vont conserver aucune séquelle de cette intervention et peuvent avoir une vie et des activités tout à fait normales incluant des grossesses chez les femmes. Une très faible minorité des patients risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire (fermeture tardive, anomalies associées, atteinte syndromique...).

La CIA *ostium secundum* est la malformation cardiaque la plus fréquemment diagnostiquée à l'âge adulte. La présence d'une CIA est tout à fait compatible avec une vie normale et même une grossesse. Celle-ci est parfois diagnostiquée lors d'un bilan pour un accident vasculaire cérébral ou lors de l'apparition de fibrillation auriculaire.

Une indication de fermeture des CIA est retenue en cas de shunt important, de dilatation ventriculaire droite et lors de l'apparition de symptômes (dyspnée, diminution de la capacité physique...). La fermeture peut aussi être discutée lors d'un accident embolique. L'hypertension pulmonaire étant d'apparition tardive, un cathétérisme cardiaque est proposé pour vérifier les pressions et résistances pulmonaires quand une fermeture de la CIA est envisagée.

Actuellement, la plupart des CIA *ostium secundum* peuvent être fermées par voie percutanée en utilisant une sorte de parapluie composée de 2 disques se plaçant de part et d'autre du septum interauriculaire et refermant la CIA. Une anti-coagulation par aspirine est proposée pour les 6 premiers mois suivant la mise en place de cette prothèse. De même, les mesures de prévention de l'endocardite sont d'application durant cette période. Durant les 3 premiers mois post implantation certains patients vont se plaindre de palpitations et un passage en fibrillation auriculaire est possible. La mise en place de ces ombrelles est bien tolérée même à long terme, il faut toutefois se souvenir qu'il existe une possibilité (très faible) de perforation cardiaque ou aortique par érosion et y penser en cas de douleurs thoraciques violentes avec sensation de malaise ou de traumatisme thoracique. Dans ces cas, il faut réaliser une échographie cardiaque de façon urgente pour s'assurer du bon positionnement de la prothèse et de l'absence d'épanchement péricardique.

COMMUNICATION INTERVENTRICULAIRE

Les communications interventriculaires (CIV) peuvent être situées en région sous aortique, au niveau du septum

membraneux ou encore au niveau de la partie musculaire du septum interventriculaire. Contrairement aux CIA, les CIV de grandes tailles ont très souvent été fermées durant l'enfance. Les CIV non fermées ou découvertes à l'âge adulte sont des orifices de petite taille (maladie de Roger).

La présence d'une CIV (figure 2) entraîne un shunt du ventricule gauche vers le ventricule droit. Du fait que les pressions du ventricule gauche sont beaucoup plus élevées que celles du ventricule droit, la CIV entraîne une surcharge de pression en plus de la surcharge de volume pour le ventricule droit. Cette surcharge de pression se répercute sur les artères pulmonaires contribuant à l'apparition précoce d'une hypertension pulmonaire.

La majorité des enfants opérés d'une CIV dans l'enfance ne vont garder aucune séquelle de cette intervention et pourront avoir une vie tout à fait normale y compris mener une grossesse chez les femmes. Seule une très petite minorité risque de développer une hypertension pulmonaire. Il faut donc rester attentif aux plaintes de ces patients.

La CIV de l'adulte est une lésion de petite taille caractérisée à l'auscultation par un souffle aigu mimant un jet de vapeur à travers un sifflet de pression. La plupart du temps, elle est bien tolérée d'un point de vue cardiaque. Certaines CIV proches de la valve aortique peuvent entraîner une déformation de la valve aortique avec attraction d'un feuillet aortique par le jet passant à travers la CIV, avec, pour conséquence, l'apparition d'une insuffisance aortique. Si elle existe, cette insuffisance aortique doit être surveillée, la majoration de l'insuffisance aortique va faire poser l'indication de fermeture chirurgicale de la CIV associée ou non à une réparation valvulaire aortique. Les autres complications à l'âge adulte de la CIV sont l'apparition d'une membrane sous aortique et celle d'une sténose au niveau de l'infundibulum pulmonaire (lésion de jet de la CIV) créant

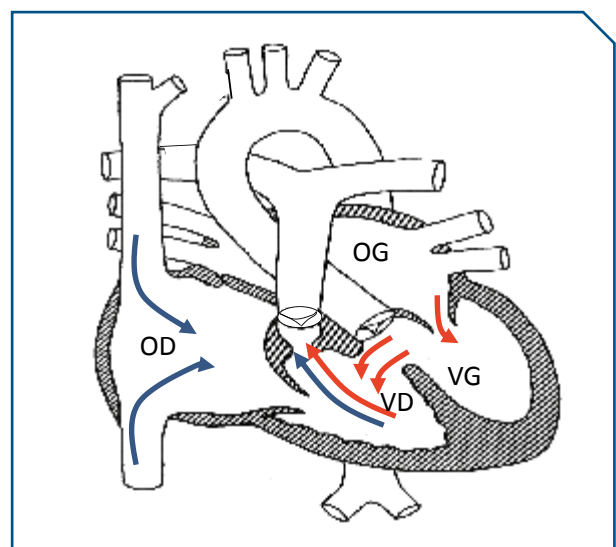


Figure 2 : Communication interventriculaire (CIV) de type musculaire, les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche

ce qu'on appelle un ventricule droit bicaméral ou double chambre. Des arythmies ventriculaires ou auriculaires sont aussi possibles.

Une indication de fermeture va être posée en cas d'apparition de symptômes (dyspnée, diminution de la capacité physique...), de surcharge ventriculaire droite ou gauche (insuffisance aortique), d'histoire d'endocardite, ou d'un shunt important.

Contrairement aux CIA où la fermeture percutanée est devenue la méthode de choix, seules les CIV situées dans la partie musculaire (à distance des valves et voies de conduction) peuvent faire l'objet d'une fermeture percutanée. Dans les autres cas, la CIV sera fermée par voie chirurgicale surtout si une réparation valvulaire aortique doit être réalisée dans le même temps.

TÉTRALOGIE DE FALLOT

La Tétralogie de Fallot (TOF) (figure 3) est constituée par l'association de 4 malformations : une communication interventriculaire, une obstruction de la voie d'éjection pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite et une aorte « à cheval » sur les 2 ventricules.

C'est la malformation cardiaque cyanogène la plus fréquente à la naissance. C'est aussi une des premières pour laquelle une réparation chirurgicale a été proposée. En 1946, Helen Taussig et Alfred Blalock vont proposer une intervention palliative consistant à augmenter le flux sanguin passant à travers les poumons en branchant l'artère sous-clavière sur l'artère pulmonaire (shunt de Blalock), encore pratiqué dans certains cas en période néonatale de nos jours. Les premières réparations datent des années 1950 et elles se sont généralisées dans les années 1970.

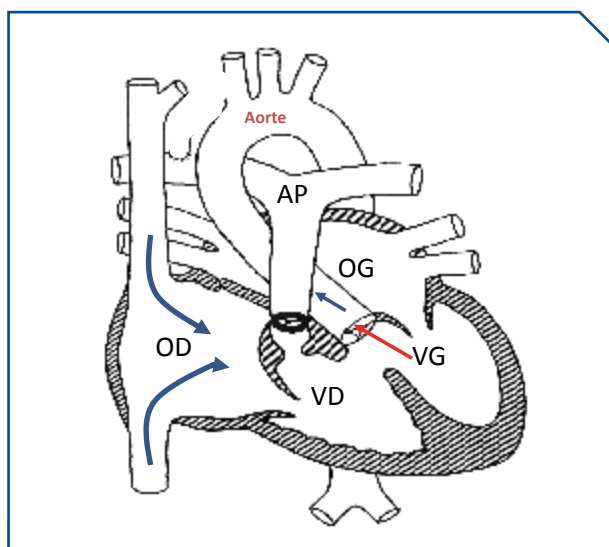


Figure 3 : Tétralogie de Fallot (TOF) : les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche ; AP : artère pulmonaire

Si actuellement la majorité des patients opérés pour une TOF vont bien et atteignent l'âge adulte, il convient de rester attentif à 2 complications à long terme : l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

La réparation chirurgicale de la TOF implique parfois de fendre largement l'infundibulum pulmonaire et de mettre en place un patch d'élargissement de l'infundibulum pulmonaire. Ceci permet de corriger l'obstacle pulmonaire et d'assurer un flux sanguin correct au niveau des poumons mais laisse une valve pulmonaire plus ou moins incompétente. Cette insuffisance pulmonaire est longtemps bien tolérée mais avec le temps, le ventricule droit va progressivement se dilater et perdre sa force de contraction. Cette situation va entraîner l'apparition d'une insuffisance cardiaque « droite » se traduisant par une diminution progressive de la capacité physique et l'apparition d'une dyspnée d'effort. La dilatation ventriculaire droite et les cicatrices des interventions chirurgicales vont favoriser les arythmies ventriculaires dont les tachycardies ventriculaires pouvant être à l'origine des « morts subites » rencontrées chez ces patients.

Les arythmies supra ventriculaires (flutter, fibrillation...) sont également fréquentes surtout chez les patients plus âgés et elles sont d'autant plus mal tolérées qu'elles sont rapides et surviennent chez un patient dont la fonction ventriculaire droite est altérée.

Pour ces raisons ces patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier et spécialisé comprenant des échographies, épreuve d'effort, holter et IRM.

L'insuffisance pulmonaire lorsqu'elle est importante et s'accompagne de répercussions hémodynamiques justifie un remplacement valvulaire pulmonaire. Classiquement, une homogreffe pulmonaire est mise en place par voie chirurgicale mais, depuis quelques années, il est possible d'implanter dans un nombre croissant de cas une nouvelle valve pulmonaire par cathétérisme cardiaque (Valve Melody®). Qu'il s'agisse d'une homogreffe classique ou d'une valve de type Melody®, les mesures de prévention de l'endocardite sont d'application.

Les troubles du rythme seront traités par anti arythmique, ablation. Chez certains patients, l'implantation d'un défibrillateur sera proposée.

La grossesse est possible mais le risque est surtout lié à la fonction ventriculaire droite.

TRANSPOSITION DES GRANDS VASSEAUX

Anatomiquement, la circulation sanguine dans une transposition des grands vaisseaux (TGV) est : pour la partie « droite » du cœur : veines caves -> oreillette droite -> ventricule droit -> aorte, et pour la partie « gauche » : veines pulmonaires -> oreillette gauche -> ventricule gauche -> artère pulmonaire (figure 4). Les circulations pulmonaires

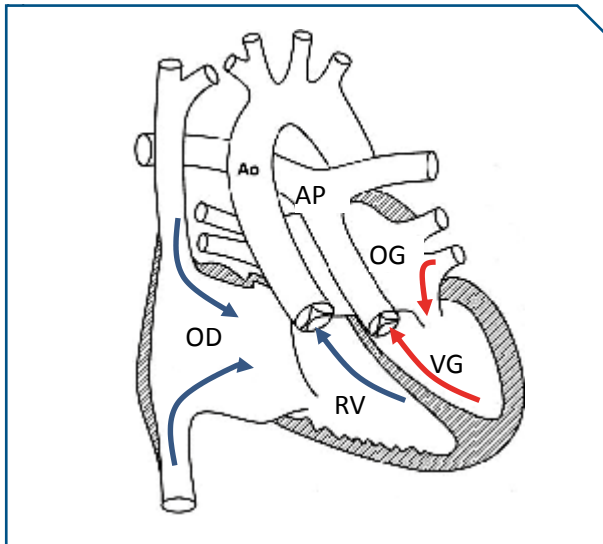


Figure 4 : Transposition des grands vaisseaux (TGV), les flèches représentent les flux sanguins (sang veineux en bleu, sang artériel en rouge). OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, AO : aorte, AP : artère pulmonaire.

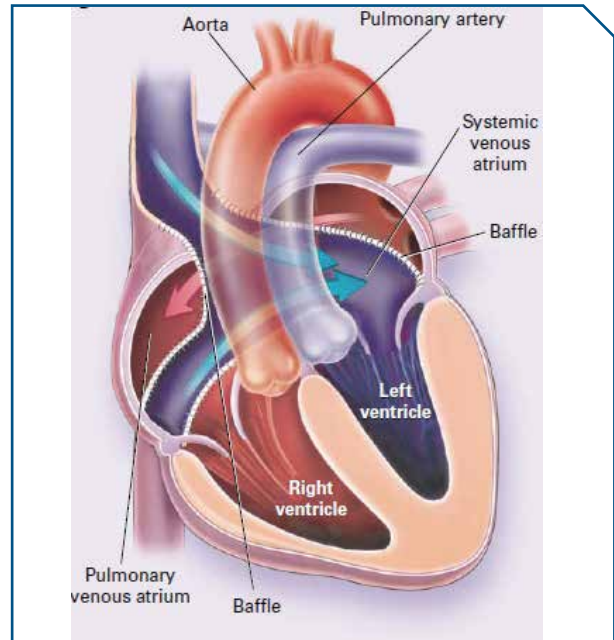


Figure 5 : Transposition des grands vaisseaux (TGV) corrigée par switch atrial (chirurgie de Senning ou Mustard), repris de la référence 2. Baffle : chenal

et systémiques sont en parallèle et non en série comme dans un cœur normal. Cette situation est incompatible avec la vie sauf si il existe un shunt permettant le mélange des 2 circulations. S'il n'existe pas de shunt ou un shunt insuffisant, une septostomie au ballonnet ou manœuvre de Rashkind est réalisée, ceci consiste en la création d'une communication interauriculaire par cathétérisme à l'aide d'un ballon muni d'une lame qui va inciser le septum interauriculaire.

La première correction chirurgicale proposée pour les TGV fut le switch atrial (Figure 5). Cette intervention connue aussi sous le nom de chirurgie de Senning ou Mustard consiste à créer un chenal au niveau des oreillettes de façon à croiser les circulations veineuse et pulmonaire, permettant ainsi de rediriger les veines caves vers le ventricule gauche et les veines pulmonaires vers le ventricule droit. Le circuit de la circulation sanguine devient : veines caves -> chenal atrial -> ventricule gauche -> artère pulmonaire et de l'autre côté veines pulmonaires -> chenal atrial-> ventricule droit -> aorte. Ceci permet d'avoir à nouveau les circulations pulmonaire et systémique en série comme dans un cœur normal. Cette intervention présente le désavantage d'utiliser le ventricule droit comme ventricule systémique pour éjecter le sang à travers l'aorte et de créer des délabrements importants au niveau des oreillettes.

Cette intervention a été pratiquée à partir des années 1970 pour être progressivement remplacée dans les années 1990. Ces jeunes adultes doivent être suivis pour la détection des complications à « long terme » de leur correction chirurgicale. Ce sont principalement les défaillances du ventricule droit (ventricule systémique) et les troubles du rythme. La défaillance du ventricule droit se traduit par des symptômes classiques d'insuffisance cardiaque : diminution de la capacité physique, perte d'endurance, essoufflement pour

des efforts de moins en moins importants... Les troubles du rythme sont liés à la création des chenaux au niveau des oreillettes : il peut s'agir de bradycardie (on estime que 25-30% des patients ne sont plus en rythme sinusal 10 ans après l'intervention) ou d'arythmies supraventriculaires qui seront d'autant plus mal tolérées que le ventricule droit est défaillant. Ces arythmies sont incriminées dans les cas de mort subite chez ces patients. Elles peuvent justifier la mise en place d'un pace maker ou parfois d'un défibrillateur. Les ablations d'arythmie sont possibles mais rendues plus difficile par les modifications anatomiques. Une autre complication est la présence de sténoses au niveau du chenal qui sera traitée par dilatation et mise en place d'un stent.

La grossesse est possible mais le risque doit être évalué car il dépend du statut rythmologique et de la fonction ventriculaire droite.

Depuis les années 1990, les patients avec une TGV sont opérés selon la technique du switch artériel (Figure 6), ceci consiste à l'inversion des artères pulmonaires et de l'aorte avec réimplantation des artères coronaires. Cette intervention restaure une séquence circulatoire normale : Veines caves -> oreillette droite -> ventricule droit-> valve aortique (nouvelle valve pulmonaire) -> artère pulmonaire et veines pulmonaires -> oreillette gauche -> ventricule gauche-> valve pulmonaire (nouvelle valve aortique) -> aorte. Ces patients avec un cœur « normal » semblent avoir peu de complications à long terme mais le recul est encore limité actuellement. Des sténoses sur la voie d'éjection pulmonaire ou des insuffisances « aortiques » sont décrites.

Il existe une forme particulière de TGV appelée TGV congénitalement corrigée. Anatomiquement, le ventricule droit se trouve situé sous l'aorte et le ventricule gauche sous

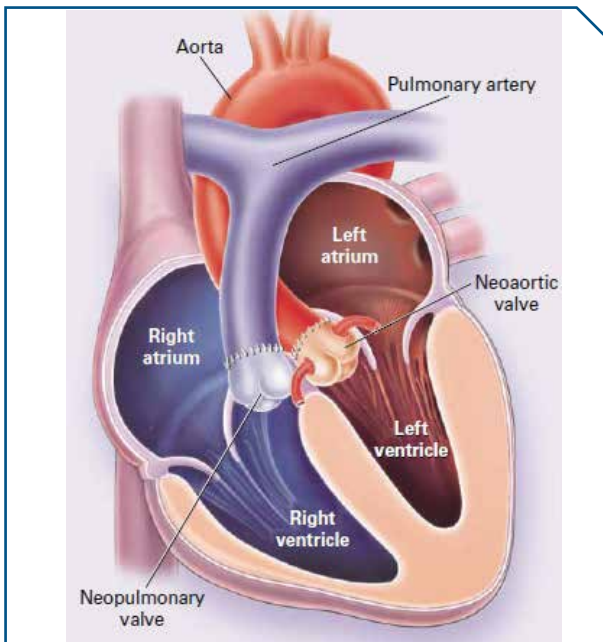


Figure 6 : Transposition des grands vaisseaux (TGV) corrigée par switch artériel repris de la référence 2

l'artère pulmonaire avec pour conséquence un ventricule droit « systémique » c'est-à-dire assurant la circulation générale. Cette malformation si elle n'est pas accompagnée d'autres lésions (CIV, sténose pulmonaire...) peut rester longtemps asymptomatique et se manifester seulement vers 40-50 ans par des signes d'insuffisance cardiaque liés à la défaillance du ventricule droit « systémique ».

COARCTATION AORTIQUE

La coarctation aortique est un rétrécissement de l'aorte le plus souvent localisé au niveau de l'isthme (artère sous-clavière gauche, ligament artériel (résidu du canal artériel)) (Figure 7), il peut être localisé ou s'étendre sur une partie plus importante de l'arche aortique (hypoplasie arche). Une valve aortique bicuspide est présente dans 80% des cas.

Deux situations sont à distinguer : la coarctation aortique traitée dans l'enfance et la coarctation découverte à l'âge adulte.

La majorité de coarctation aortique de l'enfant sont traitées par chirurgie. Il est important de connaître le type de chirurgie réalisé (réimplantation bout à bout, insertion prothèse, utilisation d'un flap sous clavier...) pour le suivi du patient : les techniques utilisant l'artère sous-clavière expliquent que la tension prise au niveau du bras gauche soit parfois inférieure à celle du bras droit sans qu'il y ait de récurrence de coarctation. Il faut donc mesurer la différence de tension entre le bras droit et la jambe gauche pour avoir une idée du gradient tensionnel. Une différence de tension artérielle > 20 mmHg doit faire suspecter une récurrence de coarctation aortique. Le taux de récurrence est variable mais peut atteindre jusqu'à 30% en fonction du type de chirurgie.

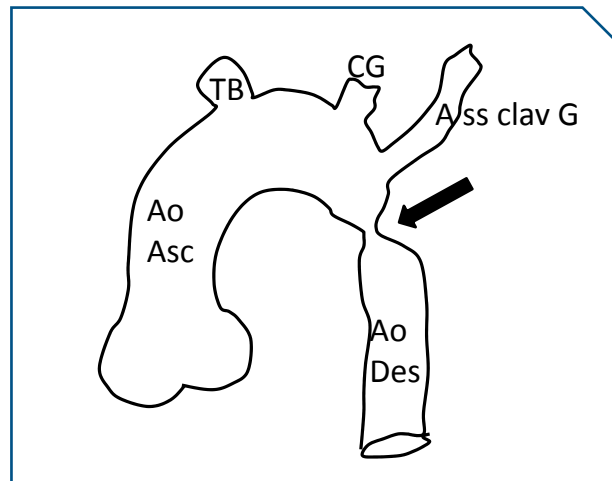


Figure 7 : Coarctation aortique : la flèche indique le site de coarctation dans les formes classiques. TB : truncus brachio-céphalique, CG : carotide gauche, A ss clav G : artère sous-clavière gauche, Ao Asc : aorte ascendante, Ao Desc : aorte descendante.

Ces patients sont aussi à risque de développer une hypertension artérielle même sans re-coarctation. Celle-ci est d'autant plus fréquente que les patients ont été opérés tardivement. Enfin un suivi est nécessaire pour détecter l'apparition d'anévrisme au niveau de la réparation chirurgicale (l'examen de choix est l'IRM) et les complications potentielles liées à la présence d'une valve bicuspide.

La coarctation aortique peut rester méconnue jusqu'à l'âge adulte. C'est un diagnostic qui doit toujours être évoqué en présence d'une hypertension artérielle chez une personne jeune. Une coarctation doit être suspectée s'il existe une différence tensionnelle de plus de 20mmHg entre le bras droit et le bras gauche. L'imagerie de confirmation fait appel à l'échocardiographie mais surtout à l'IRM, un cathétérisme permet de mesurer les gradients de pression de façon précise. Le traitement fera le plus souvent appel à une dilatation avec mise en place d'un stent. Ces patients doivent être suivis pour leur tension artérielle (hypertension artérielle résiduelle) mais aussi pour le devenir de l'aorte et plus spécifiquement s'ils ont une valve aortique bicuspide.

VENTRICULE UNIQUE- « FONTAN »

La chirurgie de Fontan est une intervention palliative proposée quand il existe un obstacle au niveau du cœur droit (atrésie tricuspide, hypoplasie ventriculaire droite, atrésie pulmonaire...) ou un ventricule unique (large CIV, « absence » septum interventriculaire). Le principe est simple : le ventricule est utilisé pour assurer la circulation systémique et le retour veineux (veines cave inférieure et supérieure) est directement dévié vers les poumons. Dans le « Fontan classique » c'est l'oreillette droite qui est tunnelisée pour connecter les veines caves sur l'artère pulmonaire. Actuellement, le plus souvent ce sont des « Fontan extracardiaque » qui sont réalisés. Les 2 veines caves sont connectées par un « tube » externe à l'oreillette sur l'artère

pulmonaire. Cette circulation de Fontan (Figure 8) à l'inconvénient d'être précharge dépendante ce qui veut dire que toute hypovolémie (diarrhée, perte sanguine...) ou hypotension (hypovolémie, anesthésie...) risque d'être mal tolérée et d'entraîner un collapsus qui peut être fatal.

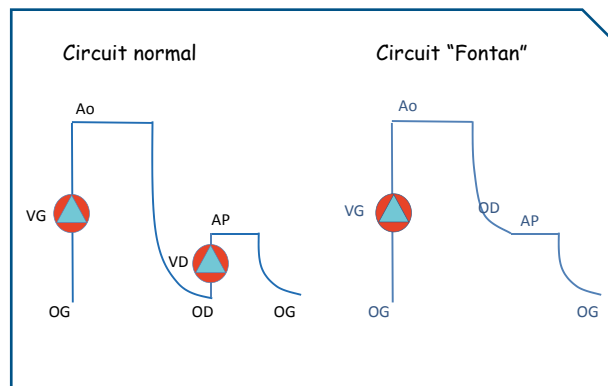


Figure 8 : Circulation de Fontan, OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, AO : aorte, AP : artère pulmonaire. = pompe ventriculaire

Ces patients peuvent présenter des arythmies (mal tolérées vu le statut hémodynamique) mais aussi des embolies (flux lent dans le circuit du Fontan) ou une stase veineuse (stase hépatique, stase au niveau des membres inférieurs ou au niveau du tube digestif...). Une des complications les plus redoutables est l'entéropathie exsudative due à l'hyperpression veineuse au niveau du tube digestif qui s'accompagne d'une perte de protéines au niveau digestif.

CONCLUSION

Si la majorité des patients opérés d'une cardiopathie congénitale dans l'enfance atteignent l'âge adulte et vont présenter peu de problèmes cardiaques, certaines cardiopathies même « réparées » nécessitent un suivi à long terme pour dépister la survenue de complications qui pourraient être préjudiciables. Ce suivi doit être effectué dans un centre spécialisé ayant non seulement l'expérience de ces pathologies à l'âge pédiatrique mais aussi de leur évolution à l'âge adulte.

RÉFÉRENCES

1. Brickner E, Hillis D, Lange RA. Congenital heart Disease in Adult, part 1 of 2. *NEJM* 2000; 342, 256-263.
2. Brickner E, Hillis D, Lange RA. Congenital heart Disease in Adult, part 2 of 2. *NEJM* 2000; 342, 334-242.

Correspondance

Pr. AGNÈS PASQUET

Dr. SOPHIE PIERARD

Centre des cardiopathies congénitales de l'adulte
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Belgique

Renseignements non urgent
guch-saintluc@uclouvain.be

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ*^{1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT $p= 0.0023$]

Bénéfice additionnel d'une perte poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 
BYDUREON[®]
exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.



LE « LEADLESS » PACEMAKER OU PACEMAKER SANS SONDE

Ch. Scavée

The leadless pacemaker or pacemaker without a lead system

Over four million people worldwide have a pacemaker, defibrillator, or another implantable cardiac rhythm management device. The "traditional" pacemaker (PMK) has been used for several decades in order to correct hearts beats that are too slow and associated with the risk of syncope. The traditional PMK used for bradycardia is primarily composed of two major elements: the leads that are placed in cardiac right chambers through the venous system and the pacemaker itself containing the battery and multiple electronic circuits. The implantation procedure requires a surgical incision below the clavicle in order to create a pocket under the skin where the PMK will eventually be placed. The overall risks associated with the implantation procedure include severe complications, such as pneumothorax (3%), severe bleeding (2%), infections (1%), and lead displacement (2-3%). Recently two US companies, Medtronic and St. Jude Medical, have developed a new cardiac pacing concept consisting of a small cylindrical self-contained leadless pacemaker (MICRA™ for Medtronic, and NANOSTIM™ for St Jude). The procedure is performed by means of a minimally invasive access through the femoral vein with an introducer containing the PMK guided under fluoroscopy to the right atrium and through the tricuspid valve. The catheter is then pushed into the right ventricle and screwed to the septal wall. Major advantages of this approach include the short time needed to carry out the procedure that may be performed under local anesthesia, along with the use of a self-contained device positioned in the right ventricle, without requiring a lead or surgical pocket. The PMK battery life is equivalent to that of similar conventional VVI pacemakers. The indications of this new technology concern only patients for whom a single-chamber VVIR pacemaker is indicated. The first-in-human implantation of a NANOSTIM™ was conducted with success in September 2013.

KEY WORDS

Leadless pacemaker, MICRA™, NANOSTIM™, electrophysiology, syncope

Plus de 4 millions de personnes à travers le monde sont implantées de systèmes de gestion du rythme cardiaque (pacemakers, défibrillateurs, ou monitorings holters). Le pacemaker (PMK) traditionnel est utilisé depuis des décennies, essentiellement pour corriger les bradycardies symptomatiques qui touchent certains patients. Le PMK traditionnel utilisé en cas de bradycardie est composé de deux éléments essentiels : les électrodes qui sont placées dans les cavités droites cardiaques via le système veineux et le PMK lui-même contenant la batterie et de multiples microprocesseurs. La procédure d'implantation requiert un abord chirurgical consistant en une incision sous la clavicule, et la réalisation d'une poche sous-cutanée qui accueillera le boîtier. Les risques globaux de l'implantation sont le pneumothorax (3%), les hémorragies sévères (2%), les infections (1%), et le déplacement des sondes (2-3%). Récemment, Medtronic et St Jude Médical aux USA ont développé un nouveau concept en stimulation cardiaque consistant à créer un pacemaker « tout en un » sans sonde et d'allure cylindrique (MICRA™ pour Medtronic, et NANOSTIM™ pour St Jude). La procédure d'implantation est réalisée de façon mini-invasive via ponction de la veine fémorale. Un introducteur contenant le PMK est introduit dans la veine fémorale et conduit sous fluoroscopie jusque l'oreillette droite puis est poussé dans le ventricule droit pour y être vissé en position septale. Les avantages de cette approche qui peut être réalisée sous anesthésie locale sont multiples : la procédure est courte, absence de sondes de stimulation, ou de nécessité de réaliser une poche chirurgicale. La batterie du PMK a une espérance de vie similaire à celle du VVI conventionnel. Les indications de cette nouvelle technologie concernent par définition des patients qui requièrent une stimulation ventriculaire unique. La première implantation du NANOSTIM™ chez l'homme a été réalisée en septembre 2013.

INTRODUCTION

Le pacemaker (PMK) ou stimulateur cardiaque a été la première technique « endocavitaire » utilisée pour lutter contre une des arythmies les plus fréquentes à savoir la bradycardie symptomatique. L'indication phare de cette technologie est le bloc auriculo-ventriculaire complet compliqué de syncope. Toutefois, l'utilisation du PMK est souvent indispensable dans d'autres affections symptomatiques comme la maladie du nœud sinusal isolée ou associée à des épisodes de tachycardies (généralement de la fibrillation auriculaire). Le système de stimulation est composé de 2 parties : un boîtier et des électrodes de stimulation. Le boîtier est en métal (titane) et comprend une source d'énergie (batterie au Lithium-ion), et de nombreux composants électroniques qui assurent les différentes programmations de l'appareil. Le boîtier est positionné dans le tissu sous-cutané près de la clavicule, et est connecté aux cavités cardiaques au moyen d'une ou plusieurs sondes de stimulation. Les sondes constituent l'âme conductrice du système et sont composées d'un ou plusieurs câbles électriques recouverts d'isolants. Ces électrodes sont introduites dans les cavités cardiaques droites via ponction d'une veine sous-clavière ou cathétérisation de la veine céphalique.

Les appareils sont de type :

- Mono-chambre atrial (AAI), à savoir une sonde dans l'oreillette droite (configuration rare, <2% de tous les pacemakers)
- Mono-chambre ventriculaire (VVI), à savoir une sonde dans le ventricule droit.
- Double chambre (DDD), une sonde dans l'oreillette et dans le ventricule.

RAPPEL HISTORIQUE DE LA STIMULATION CARDIAQUE

Le premier stimulateur « traditionnel » et entièrement 'implantable' a été utilisé le 8 octobre 1958 chez Arne Larsson, un suédois de 43 ans souffrant de crises d'Adams-Stokes. Ake Senning, chirurgien au Karolinska Hospital de Stockholm réalisa en grand secret l'intervention avec succès. Le patient est décédé en 2001 à l'âge de 86 ans après avoir reçu 26 autres pacemakers. L'appareil initial fut imaginé par Rune Elmqvist (1906-1996) et était composé d'un boîtier (volumineux à cette époque) et implanté en intra-abdominal, et d'une sonde de stimulation fixée au myocarde après réalisation d'une thoracotomie gauche. L'appareil délivrait une stimulation de 2 Volts/1.5 ms de façon constante à la fréquence de 70 à 80 battements par minute. Les premières piles étaient à cette époque du type mercure/zinc. Toutefois cette technologie ne fut pas utilisée par Elmqvist compte tenu des risques de dégagement d'hydrogène dont les effets étaient imprévisibles. La pile choisie fut une pile rechargeable nickel-cadmium. Le patient devait donc recharger son pacemaker durant 12 heures toutes les semaines. Il s'agissait toutefois d'une immense avancée technologique, directement mise au service des patients qui sans ce système n'avaient quasiment aucune chance de survie. Le premier PMK non rechargeable et utilisant des cellules zinc/mercure fut utilisé dès 1960. Dans les années 1970, les premières piles Lithium-ion firent leur apparition, permettant une plus longue longévité. Les premiers microprocesseurs ont été introduits dans les PMK en 1981. Une fois la voie de la stimulation électronique ouverte, les systèmes ont connus par la suite des évolutions constantes : plus performants, plus petits, et de durées de plus en plus prolongées mais toujours composés d'un boîtier relié au cœur au moyen de sondes de stimulation. Le plus petit appareil en 1995 ne pesait pas plus de 14 grammes. Début des années 2000 voit aussi l'arrivée des premiers PMK connectés avec le monde extérieur (télémétrie et home monitoring). Les orientations technologiques médicales actuelles vont donc dans le sens de la miniaturisation à l'extrême, et vers le « minimally invasive ». Les pacemakers n'échappent donc pas à la règle. (Tableau 1). Ainsi, l'idée de créer des PMK libérés des contraintes de sondes de stimulation ou « *leadless* » pacemaker a germé dans l'esprit des ingénieurs médecins il y a plusieurs décennies. Ce concept révolutionnaire a été imaginé en 1970 par J. W. Spickler (Cox Institute, Kettering, USA) (1).

Ce système était composé d'un pacemaker aux allures cylindriques et d'un système de largage dans le ventricule

droit composé d'un long introducteur que l'on pouvait introduire par voie jugulaire. Cependant il fallut attendre les années 1990, pour que P. Vardas, un crétois, crée un modèle miniature similaire (5.8mm de diamètre, 23mm de longueur), et l'implante en moins de 20 minutes chez 5 animaux. (2). Toutefois, la transposition à l'homme de ses recherches a été freinée par les limites de la technologie de l'époque, et en particulier le pouvoir de miniaturisation des composants électroniques nécessaires au bon fonctionnement du système.

Tableau 1. Évolution du poids et du volume des pacemakers au cours du temps.

	Poids (gr)/volume (cc)
1958	73.4/35
1981	55/23
1995	14/8
2009	23/12.8
2013	2/1

RISQUES ET AVANTAGES DES PACEMAKERS TRADITIONNELS

On dénombre aujourd'hui sur la planète plus de quatre millions de patients implantés de divers systèmes de gestion des troubles du rythme (pacemakers, défibrillateurs, holters). Environ 700.000 nouveaux patients sont implantés chaque année d'un PMK et plus de 50.000 d'entre eux expérimentent malheureusement des complications (3,4). La technique traditionnelle (boîtier + sondes) a des avantages mais beaucoup d'inconvénients. En effet, les PMK traditionnels requièrent un acte chirurgical pour être implantés et la procédure peut se compliquer d'accidents dont l'incidence et la gravité sont repris dans le tableau 2. En général le taux de complications par implantation de stimulateur cardiaque (DDD, VVI et AAI) varie de 0.13% à 19% selon les séries. Certains incidents sont sérieux voire même mortels.

Tableau 2. Incidence de complications lors d'implantations de système de stimulation

	Taux de complications moyen
Sonde délogée	2.2-3.7%
Pneumothorax	1.6-2.6%
Thrombose veineuse	1-3%
Fracture/détérioration de sonde	2-4%
Infection (VVI/AAI de novo)	1%
Infection (remplacement)	2%

LE STIMULATEUR CARDIAQUE SANS SONDE

Deux sociétés travaillent sur le pacemaker sans sonde : Medtronic (MICRA™) et St Jude (NANOSTIM™). Les systèmes ont un aspect cylindrique comme observé sur la photo du NANOSTIM™.



Photo du NANOSTIM™

Les appareils actuels sont de type VVIR. L'une des extrémités est pourvue d'une vis ou de filaments qui permettent l'ancrage de l'appareil. Le premier système qui fut implanté chez l'homme en 2013 est le NANOSTIM™. Sa taille est de 6x42mm (de l'ordre d'une pile AAA). Par comparaison, un PMK conventionnel est 90% plus gros. En comparaison avec le NANOSTIM™, le MICRA™ a une taille plus faible de l'ordre de 8x24mm. Les stimulateurs étant de type VVI, ils ne peuvent détecter ou stimuler qu'une seule chambre cardiaque à savoir le ventricule droit. Le PMK est toutefois suffisamment fin et compact pour se loger dans le ventricule sans interférer ni avec la contraction ventriculaire ni avec le bon fonctionnement de la valve tricuspide. Le dispositif est implanté dans la majorité des cas sous anesthésie locale, après réalisation d'une ponction de la veine fémorale droite. Le stimulateur est « conduit » sous radioscopie jusqu'au ventricule droit au moyen d'un introducteur large de 18F. (Illustration 1). L'ensemble introducteur-pacemaker est ensuite poussé sous scopie jusque la valve tricuspide.

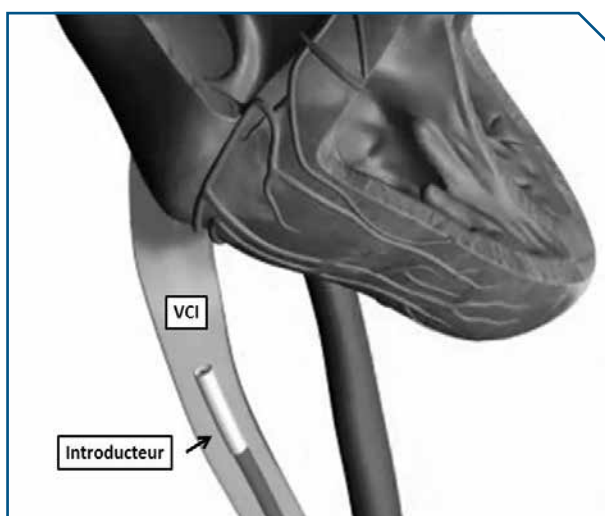


Illustration 1. Le pacemaker est emmené par un introducteur de 18F via la veine fémorale, puis la veine cave inférieure jusqu'au niveau du VD.

Passer la valve est une étape délicate mais indispensable pour ancrer l'appareil au niveau d'un site optimal déterminé par la stabilité de l'appareil et les seuils de stimulation et de détection effectués. Initialement le site choisi était l'apex du VD. (Illustration 2). Vu les risques de perforation, le site optimal préconisé aujourd'hui est le septum inter-ventriculaire. La conception de l'ensemble permet de repositionner le *device* sur d'autres sites si le premier n'est pas favorable.

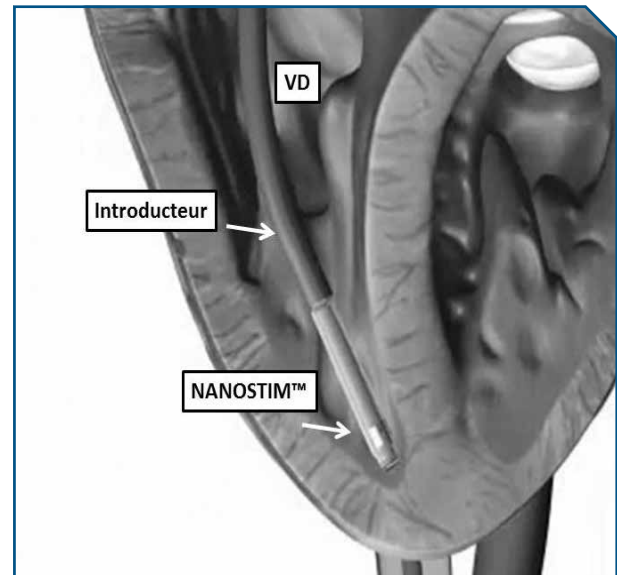


Illustration 2. Le PMK est vissé puis testé dans la cavité ventriculaire. Ici illustré à l'apex, mais le site optimal est le septum.

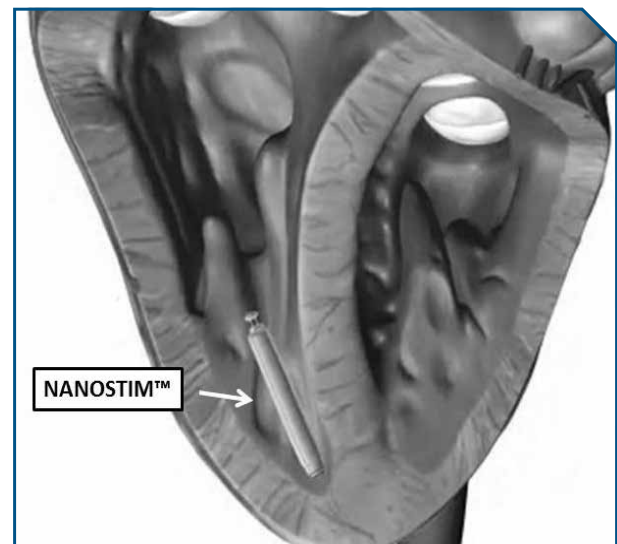


Illustration 3. Configuration finale après implantation. Le PMK reste ancré et stabilisé dans le ventricule au moyen de sa fixation terminale.

L'appareil est conçu pour être retiré au moyen d'un cathéter spécifique. Des études animales préliminaires ont permis d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de ce dispositif de retrait, même après plusieurs mois d'implantation.

* Illustrations adaptées de : http://article.wn.com/view/2014/02/06/St_Jude_Medical_Announces_First_US_Patient_Implant_of_NonSur/

Avantage des PMK leadless

- ▶ Technologie miniature, implantée par voie fémorale, sans nécessité d'abord chirurgical.
- ▶ Temps de procédure assez court, d'une heure environ (opérateur dépendant, courbe d'apprentissage).
- ▶ Absence de sonde, l'électrode stimulante étant une des deux extrémités du boîtier.
- ▶ Moins de risques de déplacements de l'appareil. Aucune recommandation en termes de restrictions physiques pour le patient.
- ▶ Probablement moins de risques d'infections (nombre restreint de manipulations).
- ▶ Longévité comparable aux VVI actuels.

INDICATIONS D'IMPLANTATION

Les indications cliniques actuelles sont limitées aux patients qui peuvent bénéficier d'un PMK monocaméral ventriculaire, à savoir :

- ▶ La fibrillation auriculaire chronique avec bradycardie (bloc auriculo-ventriculaire).
- ▶ Le rythme sinusal avec blocs auriculo-ventriculaires peu fréquents chez un patient sans grandes activités physiques.
- ▶ Des asystolies symptomatiques peu fréquentes.

Des premiers résultats chez l'homme

NANOSTIM™ a obtenu le marquage CE en octobre 2013. La première étude réalisée avec le NANOSTIM™ a inclus 33 patients. Cette étude est la seule publiée actuellement. (5). La majorité des implants (32/33 ; 97%) fut réalisé avec succès. Le nombre de repositionnements de l'appareil était en moyenne de 0.5 (de 0 à 3) et le temps moyen de procédure était de 28 minutes (11-74 minutes). Les patients séjournaient en moyenne 1 jour à l'hôpital. Au niveau complications, un patient a présenté une perforation compliquée d'une tamponnade. Ce patient a ensuite présenté un AVC et est décédé des suites de cette complication. Par la suite St Jude a entamé une étude FDA (*Leadless Pacemaker IDE Study-Leadless II* aux USA, Canada et Australie) et une étude PMCF (*Post Market Follow-up* comme imposé pour le marquage CE). L'étude FDA nécessite plus de 600 implantations. L'étude Post Market a été débutée sur plus de 100 sites dans le monde. Il a été observé lors des premières implantations (du 23/12/13 au 17/04/14, total de 147 patients), deux cas mortels suite à l'implantation du NANOSTIM (tamponnades). L'analyse de ces cas a permis d'identifier des déviations de protocole. (6). Suite à cette information l'étude a été interrompue une première fois

en avril 2014. L'étude a repris son cours début juin après révision et amélioration des procédures comme la formation pratique des opérateurs et le choix judicieux de viser le septum comme site optimal d'ancrage de l'appareil. Suivant ces recommandations, 93 nouveaux patients ont dès lors été implantés avec succès et sans complications. En parallèle dans le cadre de l'étude Leadless II, entre le 04/02/14 et 05/01/15, 322 patients ont reçu le PMK. Aucun décès n'a été enregistré. Toutefois les autorités anglaises au travers du MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ont imposé l'arrêt temporaire de l'étude Post Market en février de cette année afin d'analyser les résultats des implantations et en particuliers les perforations cardiaques observées. (7). L'étude pourrait selon la société St Jude reprendre son cours dans le futur. De son côté Medtronic a débuté l'évaluation du MICRA (*Micra Transcatheter Pacing Study*) en novembre 2013. Le nombre de patients qui devraient être enrôlés dans cette investigation est de 780. Les premiers résultats sont normalement attendus en février 2016. (8).

FUTURS DÉVELOPPEMENTS

Le futur s'inscrit probablement dans le tout « leadless » y compris les stimulateurs multisites (stimulations atriales, et/ou bi-ventriculaires). Des expériences sur l'animal testent actuellement des implantations bicamérales, oreillette droite et ventricule droit. Vu les enjeux, aucune donnée scientifique n'ont été à ce jour communiquées. Toutefois, la technologie est suffisamment développée que pour permettre une communication entre les capsules, étape indispensable pour assurer une bonne coordination entre les implants.

EN CONCLUSION

Les pacemakers « leadless » imaginés dans les années septante ont commencé à faire leur apparition. Les avantages de ces systèmes sont indéniables : facilité d'implantation, peu de risques de déplacements des appareils, longévités identiques aux appareils conventionnels, et surtout absence de nécessité d'utiliser des sondes de stimulations. Les premières expériences chez l'homme ont débuté et démontrent la faisabilité de ce type de technologie. Toutefois, certaines complications comme des perforations cardiaques ont été observées et invitent à la prudence. Le système « tout en un » comme fabriqué aujourd'hui doit peut-être encore murir et/ou subir quelques améliorations techniques pour devenir un système utilisable au quotidien.

RÉFÉRENCES

1. Spickler W, Rasor NS, Kezdi P *et al.* Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiology* 1970; 3 (3-4) : 325-331.
2. Vardas PE, Poplitopoulos C, Manios E *et al.* A miniature pacemaker introduced intravenously and implanted endocardially. Preliminary findings from an experimental study. *Eur J CPE* 1991; 1 : 27-30.
3. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I *et al.* Diagnosis management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133: 604-8.
4. Johansen JB, Jorgensen O, Moller M *et al.* Infection after pacemaker implantation : infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011; 32(8): 991-998.
5. Reddy V, Knops RE, Sperzel J *et al.* Permanent leadless cardiac pacemaker. Results of the Leadless trial. *Circulation* 2014; DOI:10.1161.
6. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/201412051500130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/fsn/documents/fieldsafetynotice/con44312.pdf>
7. <https://mhra.filecamp.com/public/file/285x-4ecs5d1m>. MHRA reference: 2015/001/016/601/008.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004873?term=Micra+Transcatheter+Pacing+System&rank=1>

Correspondance

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Responsable de l'Unité de Rythmologie
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Email : christophe.scavee@uclouvain.be

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 11,49	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 11,24
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 19,48	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 22,36
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 15,50	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 15,11
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 33,14	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 35,06
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 35,40	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 40,87
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 40,18	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 40,87

LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car:
Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



141046 - December 2014



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe



DENOMINATION DU MEDICAMENT TOTALIP 10mg comprimés pelliculés TOTALIP 20mg comprimés pelliculés TOTALIP 40mg comprimés pelliculés TOTALIP 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** : Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); très rare (≤ 1/10.000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médianales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrasante à médiation immunitaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. **Diabète sucré** : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun > 5,6 mmol/l, IMC>30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 / TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : LIPITOR 10 mg, LIPITOR 20 mg et LIPITOR 40 mg : 23/06/1997. LIPITOR 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation: 12/10/2011. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2014 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

LA PARAKÉRATOSE GRANULAIRE INFANTILE : UNE ENTITÉ MÉCONNUE ET PROBABLEMENT PLUS FRÉQUENTE QUE DÉCRITE

E. Costenoble, V. Dekeuleneer, D. Tennstedt (1)

Granular keratosis in children: an often misdiagnosed condition occurring more frequently than reported

Granular parakeratosis is a benign keratinization disorder characterized by intertriginous, papular hyperkeratosis rashes and pathognomonic histological features. In adults skin involvement is usually axillary, while infantile granular parakeratosis is localized to the diaper region, though not commonly reported in scientific literature. Contributing factors like the frequent use of zinc-oxide-containing creams were reported to be associated with the condition, albeit a direct causal link has not been established to date. There is no specific treatment, and spontaneous resolution within a few weeks after the eruption is common. This condition must, therefore, be considered in the differential diagnosis of diaper rashes.

KEY WORDS

Infantile granular parakeratosis, case report, literature review

La parakératose granulaire est une affection dermatologique bénigne caractérisée par une éruption cutanée papuleuse hyperkératosique intertrigineuse et comportant un aspect histologique pathognomonique. La littérature médicale fait état de nombreux cas de patients adultes.

En ce qui concerne l'enfant, la littérature est nettement moins étoffée. La PGI touche principalement les enfants de 3 à 24 mois au siège. Des facteurs favorisants (comme l'usage excessif de crème à base d'oxyde de zinc) ont été mis en évidence malgré qu'un lien de causalité direct n'ait pas encore été établi. Il n'existe aucun traitement spécifique à l'affection mais une résolution spontanée des lésions est classique quelques semaines après l'éruption. La PGI est relativement fréquente chez l'enfant en bas âge. Cette pathologie doit faire partie du diagnostic différentiel de l'érythème fessier du nourrisson.

INTRODUCTION

La parakératose granulaire est une affection dermatologique bénigne caractérisée par une éruption cutanée papuleuse hyperkératosique intertrigineuse et comportant un aspect histologique pathognomonique. La littérature médicale fait état de nombreux cas de patients adultes, essentiellement des femmes d'âge moyen, présentant des lésions de parakératose dans les creux axillaires, aux sillons sous-mammaires ou au creux des plis abdominaux (1-3).

En ce qui concerne l'enfant, la littérature est nettement moins étoffée. La PGI touche principalement les enfants de 3 à 24 mois aux plis inguinaux, au périnée, au creux du sillon fessier et au pli hypogastrique inférieur (4-11). Des facteurs favorisants ont été mis en évidence malgré qu'un lien de causalité direct n'ait pas encore été établi. Il n'existe aucun traitement spécifique à l'affection mais une résolution spontanée des lésions est classique quelques semaines après l'éruption.

Bien que peu fréquemment rapportée, la PGI est une affection dermatologique relativement fréquente chez le nourrisson ou l'enfant en bas âge. Cette pathologie doit faire partie du diagnostic différentiel de l'érythème fessier du nourrisson.

OBSERVATION

Une enfant de 14 mois est référée par son pédiatre traitant aux consultations de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Depuis trois mois, la petite fille souffre d'un érythème du siège prurigineux résistant au traitement antifongique. Ses lésions se sont d'ailleurs majorées depuis



Épaisse couche de parakératose remplaçant la couche cornée et composée de cellules contenant des grains basophiles de kératohyaline cytoplasmiques (coloration à l'hématoxyline et éosine, 400x)

quelques semaines et ont conflué en plaques brunâtres étendues des régions inguinales et hypogastriques au niveau des plis.

Il n'y a aucun antécédent néonatal ou personnel particulier. Elle est le premier enfant de la famille. Elle ne prend aucun médicament. Il n'y a pas d'antécédent familial d'atopie ou de pathologie dermatologique.

Elle porte, depuis sa naissance, des couches jetables. La mère applique de la crème à base d'oxyde de zinc quand le siège de son enfant est irrité.

À l'examen clinique général, l'état clinique de l'enfant est conservé. Rien de particulier n'est dégagé de l'examen clinique systématique. L'examen dermatologique permet de mettre en évidence une éruption de papules verrucoïdes kératosiques et pigmentées disposées de façon symétrique aux plis inguinaux et abdominaux. Des lésions de grattage satellites sont également présentes. Un prélèvement mycologique est réalisé et revient négatif. Une biopsie de la couche cornée est dès lors effectuée afin de confirmer le diagnostic clinique probable de parakératose granulaire. L'image histologique est pathognomonique.

Après un essai infructueux avec une crème à l'urée 5%, il est décidé d'abandonner toute thérapeutique locale, de rassurer les parents en leur recommandant d'éviter tout nettoyage intempestif et agressif de la région. L'évolution a été favorable en 3 mois. Il n'y a jamais eu de récurrence des lésions par la suite.

DISCUSSION

La parakératose granulaire (PG) est une affection dermatologique bénigne décrite pour la première fois en 1991

par Northcutt, Nelson et Tschen (12). L'article relate quatre cas cliniques de parakératose granulaire chez des patients adultes présentant des lésions prurigineuses, uni ou bilatérales, hyperkératosiques dans les creux axillaires. Les biopsies prélevées révèlent des caractéristiques histologiques pathognomoniques de cette pathologie.

Onze ans plus tard, en 2002, Trowers, Assaf et Jaworsky (13) décrivent le premier cas de parakératose granulaire infantile (PGI) chez un enfant de 9 mois présentant des lésions inguinales.

À notre connaissance, à ce jour, 26 autres cas d'enfants (4-11,14), présentant les mêmes caractéristiques biopsiques ont été décrits dans la littérature. Ils sont rassemblés et explicités dans le Tableau 1.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il existe deux types cliniques distincts de parakératose granulaire infantile : des papules verrucoïdes localisées préférentiellement aux plis inguinaux (Fig. 1) et des plaques érythémato-desquamatives fessières, figurées, en carte géographique, localisées aux endroits de friction du linge (Fig.2) (7). Ces deux présentations comportent les mêmes caractéristiques histologiques. Les lésions s'accompagnent parfois d'un prurit important mais peuvent rester totalement asymptomatiques.

Dans la littérature, la grande majorité des enfants atteints de PGI présentaient des lésions aux creux inguinaux et dans la région du siège. Un cas clinique rapporte l'apparition d'une lésion axillaire unilatérale chez un enfant de 6 ans (5), localisation pourtant typique et abondamment décrite chez l'adulte (Tableau 1).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la PGI est basé sur la clinique et l'analyse anatomopathologique des squames et/ou d'une biopsie



Figure 1. Présentation clinique de type 1 : Papules verrucoïdes localisées aux plis inguinaux
Chang MW, Kaufmann JM, Orlow SJ, Cohen DE, Mobini N, Kamino H. Infantile granular parakeratosis : recognition of two clinical patterns, *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 50 (5): 593-96.

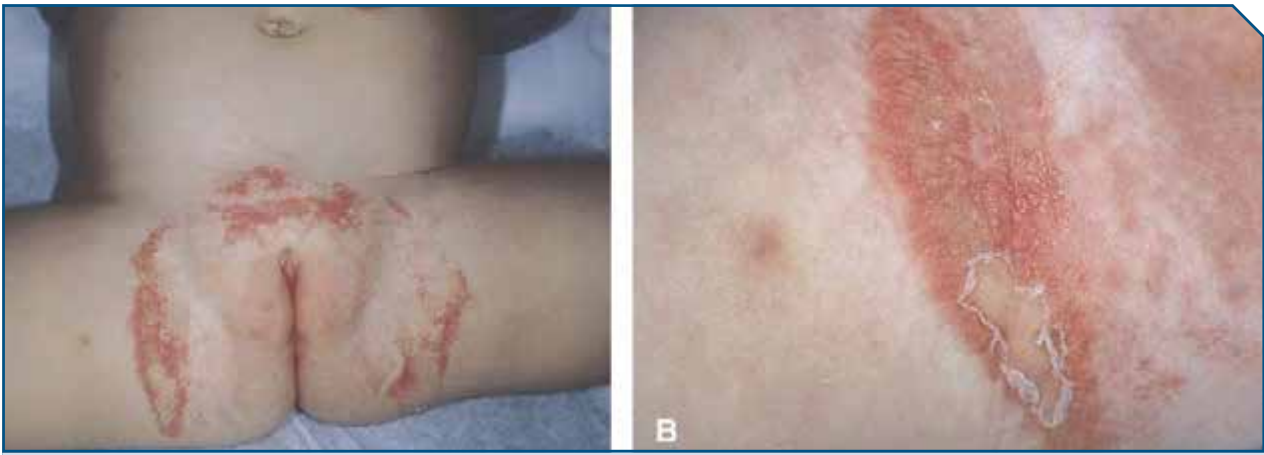


Figure 2. Présentation clinique de type 2 : plaques érythémato-desquamatives présentes au niveau des points de friction du linge. Chang MW, Kaufmann JM, Orlow SJ, Cohen DE, Mobini N, Kamino H. Infantile granular parakeratosis : recognition of two clinical patterns, *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 50 (5): S93-96.

des lésions (3). L'histologie cutanée des lésions de PG est pathognomonique. La couche cornée est épaissie et l'hyperkératose s'accompagne d'une parakératose composée de cellules contenant des grains de kératohyaline. Une prolifération et des ectasies vasculaires dermiques sont également mises en évidence (1-15) (Fig. 3) (6).

Néanmoins, un examen microscopique et une cytologie des squames suffisent au diagnostic de l'affection car ils permettent la mise en évidence des grains basophiles dans la couche cornée, présents à ce niveau spécifiquement dans la PG. Compte tenu du caractère moins invasif du prélèvement, ces techniques sont préconisées chez l'enfant (6,14).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'étiopathogénie de la PGI est encore actuellement peu connue.

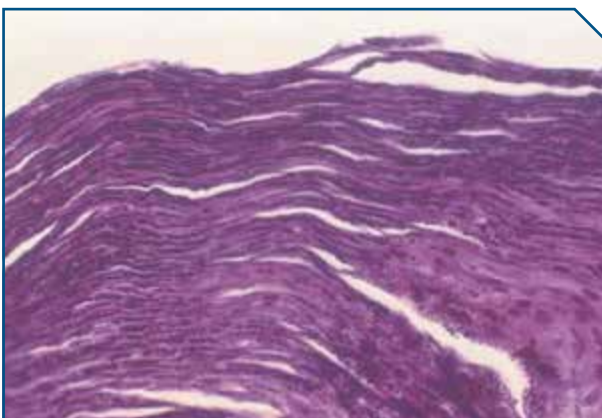


Figure 3. Coupe histologique d'une lésion de parakératose granulaire. Pimentel DR, Michalany N, Morgado de Abreu MA, Petlik B, Mota de Avelar Alchorne M. Granular parakeratosis in children: case report and review of the literature, *Pediatric Dermatology* 2003 ; 20 (3): 215-220

Les analyses immunohistochimiques et les techniques de microscopie électronique suggèrent l'existence d'une anomalie acquise ou congénitale dans le processus de kératinisation, provenant d'un défaut de transformation de la profilaggrine en flaggrine. Les grains de kératohyaline ne sont, de ce fait, pas détruits et persistent dans la couche cornée de l'épiderme rendant impossible l'agrégation des filaments de kératine durant la dernière phase de différenciation de l'épiderme (13).

La localisation typique aux plis semble imputer l'apparition de l'affection à des facteurs mécaniques tels le frottement, l'humidité, l'embonpoint (1,2,6,7,9). L'utilisation excessive de préparations topiques induisant une irritation chimique semble également être un facteur favorisant la survenue de cette éruption (1-11,14,15).

Le rôle exact de l'utilisation de crèmes émollientes (à base d'oxyde de zinc en particulier), prévenant l'apparition d'un érythème fessier irritatif classique du nourrisson, reste encore flou. Une expérience menée en 1994 par Jin *et al.* (16) a démontré que l'oxyde de zinc appliqué régulièrement sur la peau d'une souris induisait une augmentation considérable de l'index mitotique dans les cellules de la couche basale épidermique. Plusieurs articles scientifiques ont repris ce postulat en supposant que le même phénomène cutané survenait chez l'homme (8,10).

Parmi les cas décrits dans la littérature, il est intéressant de constater qu'une crème à base d'oxyde de zinc était appliquée quotidiennement sur le siège de plus de la moitié des enfants souffrant de PGI (Tableau 1). Compte tenu de la résolution rapide des lésions à l'arrêt de leur utilisation, un lien de causalité semble probable, du moins chez certains individus prédisposés (7,10,14).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de cette pathologie inclut les infections bactériennes ou candidosiques du siège, les

Tableau 1. Revue des cas pédiatriques de parakératose granulaire infantile décrits dans la littérature de 2002 à 2015.

Auteurs – année	Nbre cas	Cas	Localisation :	FF :	R/	Evolution
Trowers et al 2002	1	M, 9mois	Creux inguinaux	Oxyde de zinc, vitamine A et D, crème hydratante, lanoline, talc	Arrêt des traitements locaux	?
Patrizi et al 2002	4	F, 13mois	Creux inguinaux, Abdomen, bas du dos, flancs	Oxyde de zinc en pommade	Emollients	Résolution en 1 an
		F, 17mois	Flancs, bas de l'abdomen, périnée		Crème d'amande douce	Résolution en 5 mois
		M, 10mois	Creux inguinaux, bas du dos		Emollients, stéroïdes locaux	Résolution en 3 mois
		F, 24mois	Creux inguinaux, pubis		?	Résolution en 10 mois
Neri et al 2003	1	F, 6ans	Creux axillaire gauche	Déodorant roll-on (2-3x/sem)	Arrêt de l'utilisation du déodorant, stéroïdes locaux	Pas d'effet puis résolution spontanée
Pimentel 2003	2	F, 3mois	Creux inguinaux	Pommade à base d'oxyde de zinc, retinole et cholecalcérol	Arrêt de la pommade	Résolution
		F, 5mois	Creux inguinaux et pli interfessier	Pommade à base d'oxyde de zinc, retinole et cholecalcérol	Arrêt de la pommade, savon doux	Résolution en 1-2 semaines
Chang et al 2004	3	M, 22mois	Creux inguinaux		Petrolate hydrophile	Résolution Récidive un mois plus tard
					Crème à base d'herbes chinoises (composition exacte indéterminée)	Résolution
		M, 18mois	Creux inguinaux, raphé du périnée et périanal		Tacrolimus 0,03%, désonide topique	Amélioration de l'érythème mais squames plus importantes
					Pommade à base d'oxyde de zinc	Disparition en 2 semaines Récidive puis résolution en 2 mois
F, 18mois	Creux inguinaux et bas de l'abdomen	Nystatine, crème de ketoconazole associé à hydrocortisone	Pas d'effet			
		Pimecrolimus 1%	Résolution en 2 semaines			
Woodhouse 2004	1	M, 12mois	Creux inguinaux et autour du pénis		Pommade à base d'oxyde de zinc, Pimecrolimus, Tacrolimus, Sulfadiazine d'argent, vinaigre, Nystatine, Econazole, Triamcinolone	Pas d'effet
Giraldi et al 2006	6	M, 10mois	Région fessière latérale	Pommade à base d'oxyde de zinc, vitamine A et D, acide borique	?	?
		F, 9mois	Creux axillaires	Pommade à base d'oxyde de zinc, bimuth, aubgalate, Magnesium et diiodothymol	Acide salicylique 5%	Résolution en 2 semaines
		F, 8mois	Régions cervicales	Talc	Stéroïdes locaux	Pas d'effet
					Eau thermale, acide salicylique 4%	Résolution en 2 semaines
		M, 24mois	Creux inguinaux	Pommade à base d'oxyde de zinc, acide borique, vitamine A et D	Nystatine	Pas d'effet
					Vaseline, acide salicylique 3%	Résolution en 2 semaines
M, 6mois	Creux inguinaux, Pubis	Pommade à base d'oxyde de zinc, vitamine A et D, chlorure de benzalconium, cetirionium bromide	Vaseline, acide salicylique 3%	?		
F, 5mois	Creux inguinaux	Pommade à base d'oxyde de zinc, vitamine A et D	Acide salicylique 3%	Résolution		
Bedocs et al 2008	1	F, 5mois	Creux inguinaux, sillon interfessier, région périanale	Pommade à base d'oxyde de zinc et mélange de plantes	Crème à base d'hydrocortisone valérate 0,2%, Mupirocine	Légère régression des lésions
					Arrêt des traitements locaux, Vaseline	Résolution en 1 semaine
Leclerc-Mercier et al 2011	1	F, 5mois	Creux inguinaux	-(congénital)	?	?
Akkaya et al 2015	7	M, 24mois	Pubis, creux inguinaux	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade	Résolution en 2 semaines
		M, 4mois	Cou	Emollients	Arrêt de la pommade	Résolution en 10 jours
		M, 11mois	Pli interfessier	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade	Résolution en 10 jours
		M, 4mois	Pli interfessier	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade	Résolution en 10 jours
		M, 8mois	Cou	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade, crème d'hydrocortisone	Résolution en 10 jours
		F, 12mois	Creux inguinaux	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade	Résolution en 2 semaines
		M, 6mois	Pli interfessier	Pommade à base d'oxyde de zinc	Arrêt de la pommade	Résolution en 2 semaines

dermatites de contact, les dermatites séborrhéiques, le psoriasis inversé, la maladie de Hailey-Hailey, le pemphigus végétant, le lichen plan, l'acanthosis nigricans, l'acrodermatite entéropathique, la maladie de Letterer-Siwe et la maladie de Darier (2,6-9).

L'hyperkératose pigmentée du siège est cliniquement semblable à la PG de type 1. Néanmoins, d'un point de vue histologique, les grains basophiles de kératohyaline présents dans la couche cornée des lésions de PG ne sont pas retrouvés.

TRAITEMENT

De nombreux traitements ont été rapportés dans la littérature mais les résultats sont inconstants et souvent décevants. La réponse thérapeutique à l'application locale de corticostéroïdes (4,5,7-10), antibiotiques (8,10), antifongiques (7-9), acide salicylique (9), immunomodulateurs (7,8), émoullissants (4,6) ou vaseline (7-10) est variable.

Néanmoins, une résolution spontanée des lésions est classique entre deux semaines et douze mois. Sur les 27 cas de

parakératose granulaire infantile décrits dans la littérature, une résolution spontanée des lésions a été constatée chez 23 enfants. Les 4 autres ont été perdus de vue (Tableau 1).

CONCLUSION

Bien que peu décrite dans la littérature, la PGI est une affection dermatologique de l'enfant à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de l'érythème fessier persistant du nourrisson.

L'aspect des lésions et l'histologie de la parakératose granulaire sont tout à fait typiques. Un bon examen clinique et une analyse des squames suffisent à poser un diagnostic de certitude.

En raison de la réponse inconstante aux traitements topiques, la tentation est grande d'envisager une escalade thérapeutique. La patience est de mise car les lésions se résolvent spontanément en quelques semaines. Il faut donc rassurer les parents sur la bénignité de l'affection et insister sur le fait qu'il faut éviter des soins agressifs et intempestifs de la région concernée.

RÉFÉRENCES

1. Wallace CA, Richardo RO, Yosipovitch G, Hancox J, Sanguenza OP. Granular parakeratosis: a case report and literature review. *J Cutaneous Pathol* 2003 ; 30 (5): 332-335.
2. Paradisi A, Sisto T, Annessi G. Groin Granular parakeratosis. *Eur J Dermatol* 2010 ; 20 (2): 242-243.
3. Metze D, Rütten A. Granular parakeratosis - a unique acquired disorder of keratinization. *J Cutaneous Pathol* 1999 ; 26 (7): 339-352.
4. Patrizi A, Neri I, Misciali C, Fanti PA. Granular parakeratosis: four paediatric cases. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 (5): 1003-1006.
5. Neri I, Patrizi A, Guerrini V, Fanti PA. Granular parakeratosis in a child. *Dermatol* 2003 ; 206 (2): 177-178.
6. Pimentel DR, Michalany N, Morgado de Abreu MA, Petlik B, Mota de Avelar Alchorne M. Granular parakeratosis in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003 ; 20 (3): 215-220.
7. Chang MW, Kaufmann JM, Orlow SJ, Cohen DE, Mobini N, Kamino H. Infantile granular parakeratosis: recognition of two clinical patterns. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 50 (5): S93-96.
8. Woodhouse JG, Bergfeld W. Granular parakeratosis. *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (6): 684.
9. Giraldo S, Taniguchi Abagge K, Oliveira de Carvalho V, Muller S, Parolin Marinoni L, Werner B et al. Granular parakeratosis: a report of six cases in children. *An Bras Dermatol* 2006 ; 81 (1): 59-64.
10. Bedocs LA et al., Persistent scale in the diaper area. *Pediatr Dermatol* 2008 ; 25 (4): 477.
11. Leclerc-Mercier S, Prost-Squarcioni C, Hamel-Teillac D, Fraïtag S. A case of congenital granular parakeratosis. *Am J Dermatopathol* 2011 ; 33 (5): 531-533.
12. Northcutt AD, Nelson DM, Tschen JA. Axillary granular parakeratosis. *Am J Dermatopathol* 1991 ; 24 (4): 541-544.
13. Trowers AB, Assaf R, Jaworsky C. Granular parakeratosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2002 ; 19 (2): 146-147.
14. Akkaya AD, Oram Y, Aydin O. Infantile Granular Parakeratosis: Cytologic Examination of Superficial Scrapings as an Aid to Diagnosis. *Pediatr Dermatol* 2015; doi: 10.1111/pde.12444
15. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, Lacour JM, Naeyaert JM, Salomon D, Braun R. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Masson, Paris, 2004.
16. Jin L, Murakami TH, Janjua NA, Hori Y. The effects of zinc oxide and diethylthiocarbamate on the mitotic index of epidermal basal cells of mouse skin. *Acta Med Okayama* 1994 ; 48 (5): 231-236.

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Correspondance

Dr. ELISE COSTENOBLE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
E-mail : elise.costenoble@student.uclouvain.be



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

L'AGENCE AMÉRICAINNE FDA AUTORISE L'IVABRADINE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

**Premier traitement oral de l'insuffisance cardiaque chronique
autorisé par la FDA depuis 10 ans**

Suresnes, France – 16 Avril 2015 – Servier annonce qu'Amgen, son partenaire aux États-Unis pour la commercialisation de l'ivabradine (PROCORALAN®), a obtenu hier de l'Agence américaine (la Food and Drug Administration) l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ce médicament sous la marque CORLANOR® dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC).

Il s'agit du premier traitement oral de l'insuffisance cardiaque chronique autorisé par la FDA depuis 10 ans.

L'insuffisance cardiaque chronique touche près de 5,7 millions d'américains et constitue un enjeu économique et médical majeur.

À propos de Servier

Servier est un groupe international de recherche pharmaceutique dirigé par une fondation indépendante des marchés financiers. Son développement repose sur la recherche constante d'innovation dans les domaines thérapeutiques des maladies cardiovasculaires, métaboliques, neurologiques, psychiatriques, osseuses, musculaires et articulaires ainsi que le cancer. En 2014, le laboratoire a enregistré un chiffre d'affaires de 4 milliards d'euros. 92% des médicaments Servier sont prescrits en dehors de la France. 28% du chiffre d'affaires des médicaments Servier ont été réinvestis en Recherche et Développement en 2014. Servier, créé en 1954 à Orléans, est implanté dans 146 pays et emploie plus de 21 400 personnes.

Pour plus d'informations sur le Groupe : www.servier.fr

Tél : 02 529 43 70

Email : xavier.maessen@be.netgrs.com

PLACE DE L'HYSTÉROSCOPIE AMBULATOIRE AVANT FIV *

R. Polet¹, C. Wyns¹

The role of ambulatory surgery prior to IVF *

Outpatient hysteroscopy is very useful when managing in vitro fertilization (IVF) patients, as it enables a precise diagnosis of intrauterine pathologies known to affect embryo implantation, along with their rapid and effective treatment. The conditions surrounding this investigative method are more comfortable than before and very safe. At the present time, hysteroscopy allows us to manage hydrosalpinges. Although this is still questionable, the technique may also promote embryo implantation in IVF patients with recurrent implantation failure.

KEY WORDS

Hysteroscopy, in vitro fertilization

L'hystérocopie ambulatoire est une technique très utile dans la prise en charge de la patiente FIV parce qu'elle permet à la fois un diagnostic intra-utérin précis pour des anomalies affectant l'implantation embryonnaire et le traitement immédiat de ces anomalies. Beaucoup plus confortable qu'avant et très sûre, elle va aujourd'hui jusqu'à permettre d'occlure les hydrosalpinx avant le transfert embryonnaire et l'on pense qu'elle pourrait favoriser l'implantation chez les patientes avec échecs répétés d'implantation.

L'hystérocopie consiste en l'exploration endoscopique de la cavité utérine et de la filière cervicale. Initialement purement diagnostique et réalisée dans l'enceinte du bloc opératoire, cette procédure a progressivement investi l'espace de la consultation, devenant donc ambulatoire, et s'est développée technologiquement au point de devenir également thérapeutique (1).

La réputation de l'hystérocopie de consultation est longtemps restée celle d'un examen douloureux mais cette notoriété n'est aujourd'hui absolument plus justifiée : la miniaturisation des optiques et des instruments (2), l'abord vaginoscopique (sans speculum et sans pince cervicale) (1) (3), l'utilisation des prostaglandines (4) et le remplacement du gaz par le liquide physiologique (5,6) (7) en ont très significativement amélioré la tolérance.

En stérilité et plus particulièrement en Procréation Médicalement Assistée (PMA), l'hystérocopie ambulatoire est donc aujourd'hui un instrument à la fois diagnostique et thérapeutique, en permettant la prise en charge immédiate des petites lésions intracavitaires.

HYSTÉROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

On part du principe selon lequel la cavité utérine, qui accueillera les embryons naturellement ou par transfert, doit être la plus normale possible (8,9). Il faut donc exclure la présence, estimée entre 11 et 22% et parfois jusque plus de 50% selon le type de population suivi (10,11), de formations intracavitaires de type polypes, myomes, de synéchies ou d'une éventuelle malformation utérine passée inaperçue dans le décours du bilan d'infertilité (12) et dont la résection améliore significativement selon les études le pronostic implantatoire. On prête aux lésions intracavitaires un possible effet « stérilet-like » qui pourrait interférer avec l'implantation embryonnaire par un mécanisme de nature encore mal élucidée, probablement inflammatoire (11,13).

L'hystérocopie doit donc délivrer un certificat de normalité de l'endomètre, de la cavité utérine et le cas échéant, contribuer à l'optimiser.

L'hystérocopie n'est pas la seule méthode d'investigation de l'utérus et son utilité est parfois contestée face aux progrès de l'échographie (14-16) et du développement de la technologie 3D (17,18).

* Article publié dans le Hors-série Congrès de Gynécologie de novembre 2014, *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 70-76

La fiabilité de l'échographie endovaginale dans la détection des lésions intracavitaires chez les patientes infertiles reste cependant toujours inférieure à celle que l'on observe en sonohystérogaphie (SIS) et en hystérocopie ambulatoire, cette dernière constituant invariablement le gold standard (15) (19).

La SIS (15) augmente la sensibilité de l'approche échographique mais augmente le nombre de faux positifs, les manipulations intrautérines liées à la technique pouvant créer des artéfacts, non confirmés en hystérocopie de contrôle (14).

Echographie et hystérocopie apparaissent en fait complémentaires: si l'échographie endovaginale investigate parfaitement le myomètre, les ovaires, les trompes en cas d'hydrosalpinx, l'hystérocopie évalue l'anatomie de la cavité utérine, la qualité de l'endomètre et la normalité de la filière cervico-isthmique.

L'hystérocopie apporte donc des informations sur la qualité de l'endomètre : elle reconnaît les zones de fibrose endométriale dont l'étendue est susceptible d'affecter l'implantation (20) et permet le diagnostic d'endométrite dont la physiopathologie reste peu claire, de même que les modalités pour y faire face (21-24).

L'hystérocopie ambulatoire permet aussi l'exploration de la filière cervicale, très utile en FIV. En cartographiant la filière cervicale en cas de transferts antérieurs avérés difficiles ou impossibles, elle peut aider aux transferts embryonnaires futurs. Elle reconnaît une déhiscence de cicatrice de césarienne qui pourrait y favoriser un transfert ectopique et donc en justifier la cure chirurgicale préalable (25,26). Enfin, elle peut laisser suspecter une béance cervicale qui peut influencer le choix du nombre d'embryons à transférer et stimuler l'attention des obstétriciens en cas de grossesse.

HYSTÉROSCOPIE OPÉRATOIRE DE CONSULTATION

Sur le plan thérapeutique, l'hystérocopie ambulatoire offre des possibilités d'autant plus intéressantes que l'examen est en général facile et bref. La lésion reconnue à l'hystérocopie diagnostique est ainsi traitée immédiatement (*see-and-treat*), grâce au développement de gaines opératoires adaptées (27).

S. Bettocchi a bien défini le champ d'indication de ces lésions intracavitaires susceptibles d'être prise en charge en consultation (1) : polypes pédiculés, synéchies, myomes sous-muqueux centimétriques.

Comme décrit plus haut, l'intérêt de traiter les lésions intracavitaires en consultation chez les patientes infertiles semble démontré au moins pour les myomes de type 0-1 de petit taille(28), les polypes(29), les synéchies (12) et possiblement les septum utérins (30,31).

L'examen s'organise facilement et peut s'insérer même en cours de stimulation ovarienne si le suivi échographique révèle à quelques jours de la ponction ovocytaire, la présence passée inaperçue d'un polype. Cela évite de devoir postposer le transfert des embryons obtenus et donc de devoir procéder à leur congélation transitoire.

Sur base de nombreuses études observationnelles, il semble que l'hystérocopie réalisée quelques semaines avant un cycle de FIV puisse stimuler l'implantation embryonnaire. Dans une métaanalyse récente de Pundir, parue en 2014 (9), cet effet s'avère bel et bien significatif chez les patientes qui ont déjà présenté plusieurs transferts embryonnaires infructueux (32), mais ne l'est pas dans la population de patientes qui en sont à leur première tentative. Cette amélioration de la capacité d'implantation se vérifie même si l'hystérocopie n'a pas montré de pathologie intracavitaire.

L'hypothèse d'une stimulation transitoire de la réceptivité endométriale par un traumatisme local de l'endomètre est avancée, comme le laissaient déjà penser les techniques de *scratching* endométrial réalisées le cycle précédant le transfert embryonnaire (33-35) (36).

Plusieurs études randomisées contrôlées sont en cours afin de confirmer l'effet supposé positif de l'hystérocopie sur les taux de grossesse chez les patientes FIV présentant des échecs d'implantation répétés (37).

L'hystérocopie ambulatoire est également susceptible d'apporter une solution simple pour la prise en charge d'hydrosalpinx dont la résection laparoscopique peut être hasardeuse du fait d'un *status* pelvien très adhérentiel. Elle permet en effet la pose ambulatoire de dispositifs occlusifs intratubaires (38-41). Le mécanisme de contamination de la cavité par les sécrétions de la trompe malade est reconnu comme un facteur de mauvais pronostic dans l'implantation (24). L'utilisation en PMA de cette technique, habituellement réservée à la stérilisation tubaire, est récente mais les résultats des premières études déjà très prometteurs. Une revue récente regroupant 115 patientes (42) démontre que l'occlusion hystérocopique d'hydrosalpinx avant transfert FIV améliore significativement le pronostic d'implantation embryonnaire.

L'hystérocopie de consultation entraîne très peu de complications.

La perforation utérine est exceptionnelle, estimée inférieure à 0.3% dans les mains d'opérateurs expérimentés (43). Elle est favorisée par une position (ante)(retro)versée-fléchée, une déhiscence de cicatrice de césarienne, un antécédent de fausse route et de perforation utérine, des antécédents de chirurgie rectovaginale avec résection partielle de la berge postérieure du col ou de myomectomie transmurale. La fausse route se reconnaît assez vite à la perte des repères visuels de la filière cervicale, et par l'inconfort inhabituel de l'examen. Ces perforations nécessitent une courte

observation de la patiente, un éventuel contrôle échographique et une antibiothérapie de principe.

Le risque infectieux apparaît très limité et l'intérêt d'une antibiothérapie préventive n'est pas recommandé (44). Cependant, la prévalence plus élevée d'une infection par *Chlamydia Trachomatis* dans la population infertile et/ou les antécédents personnels connus de la patiente doivent inviter à la vigilance.

La douleur de l'examen a fortement diminué suite à la miniaturisation des optiques et instruments, la préparation du col par le misoprostol intravaginal (4), la douceur du geste, le choix d'une pression de distension faible (80-100 mm H2O) et d'un débit d'irrigation faible (entre 50 et 100 ml par minute). La présence d'une sténose cervicale sévère augmente la douleur au point de parfois devoir imposer l'arrêt de l'examen (45).

L'anesthésie locale est d'une efficacité limitée tant pour l'hystérocopie diagnostique que pour l'hystérocopie interventionnelle ambulatoire. Les phases délicates sont le passage de l'isthme et l'accès à la cavité du fait de sa distension soudaine. Le bloc paracervical (46) peut s'avérer

utile dans la première phase tandis que le choix d'une pression d'irrigation et d'un débit bas contribuent à rendre la phase de distension tout-à-fait tolérable. La pose hystérocopique de dispositifs intratubaires nécessite souvent le recours à une sédation contrôlée en présence ou non d'un anesthésiste (42).

En conclusion, l'hystérocopie de consultation a donc aujourd'hui bel et bien sa place dans les centres de PMA et son utilité en FIV, tant diagnostique que thérapeutique, est devenue incontestable. Elle permet de contrôler la normalité de la cavité utérine et de l'optimiser facilement et rapidement, et ce même en cours de stimulation ovarienne, à quelques jours du transfert. Son effet stimulant sur l'implantation embryonnaire, pressenti au terme d'études observationnelles, reste encore à confirmer.

Longtemps sous le coup d'une réputation – justifiée à l'époque – d'examen douloureux, elle a profité ces dernières années du développement de nouvelles optiques et instruments, de l'adoption de l'abord vaginoscopique et de la distension au liquide physiologique, ce qui en fait aujourd'hui un examen ambulatoire très bien toléré.

1. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pan-

RÉFÉRENCES

- sini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(1):59–61.
- Romani F, Guido M, Morciano A, Martinez D, Gaglione R, Lanzone A, et al. The use of different size-hysteroscope in office hysteroscopy: our experience. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1355–9.
- Cooper NAM, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010;117(5):532–9.
- Polyzos NP, Zavos A, Valachis A, Dragamestianos C, Blockeel C, Stoop D, et al. Misoprostol prior to hysteroscopy in premenopausal and post-menopausal women. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):393–404.
- Yossry M, Mol BWJ, Timmermans A, Breijer M. *Uterine distension media for outpatient hysteroscopy*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
- Raimondo G, Raimondo D, D'Aniello G, Russo C, Ronga A, Gabbanini M, et al. A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline as distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the distension with carbon dioxide a problem? *Fertil Steril* 2010;94(6):2319–22.
- Brusco GF, Arena S, Angelini A. Use of carbon dioxide versus normal saline for diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2003;79(4):993–7.
- Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD009461.
- Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28(2):151–61.
- Karayalçin R, Ozcan S, Moraloğlu O, Ozyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S. Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF. *Reprod Biomed Online* 2010;20(5):689–93.
- Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Human Reprod* 2010;25(8):1959–65.
- Surrey ES. Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer? *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(5):643–6.
- Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Human Reprod* 2012;27(12):3474–80.
- Dordoni D, Manenti F, Omodei U, Fallo L, Donarini G, Ghilardi F. Can saline infusion sonohysterography (SIS) replace diagnostic hysteroscopy in the uterine cavity evaluation of infertile women? *Fertil Steril* 2008;90:S455.
- Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010;94(7):2720–5.
- Taşkın EA, Berker B, Özmen B, Sönmezler M, Atabekkoğlu C. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2011;96(2):349–352. e2.
- Fang L, Su Y, Guo Y, Sun Y. Value of 3-dimensional and power Doppler sonography for diagnosis of endometrial polyps. *J Ultrasound Med* 2013;32(2):247–55.
- El-Sherbiny W, Nasr AS. Value of 3-dimensional sonohysterography in infertility work-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(1):54–8.
- Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31(1):54–8.
- Malhotra N, Bahadur A, Kalaivani M, Mittal S. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):525–30.
- Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DMDS, Eijkemans RJC, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011;96(6):1451–6.

RÉFÉRENCES

22. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, *et al.* The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Human Reprod* 2012;27(1):153–8.
23. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, *et al.* Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008;89(3):677–84.
24. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93(2):437–41.
25. Marotta M-L, Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Darii N, Donnez O. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(3):386–91.
26. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril* 2008;89(4):974–80.
27. De Wilde RL. Office Hysteroscopy: TROPHYscope CAMPO Compact Hysteroscope (®): Manufacturer: KARL STORZ, Tuttlingen, Germany. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64(4):301–3.
28. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam A-F, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010;94(2):724–9.
29. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, *et al.* Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20(6):1632–5.
30. Ozgur K, Isikoglu M, Donmez L, Oehninger S. Is hysteroscopic correction of an incomplete uterine septum justified prior to IVF? *Reprod Biomed Online* 2007;14(3):335–40.
31. Mollo A, De Francisci P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, *et al.* Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91(6):2628–31.
32. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, *et al.* The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16(1):1–11.
33. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79(6):1317–22.
34. Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril* 2007;87(1):198–201.
35. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M, Rao KA. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci* 2010;3(1):15–9.
36. Nastri CO, Gibreel A, Raine-Fenning N, Maheshwari A, Ferriani RA, Bhattacharya S, *et al.* Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009517.
37. El-Toukhy T, Campo R, Sunkara SK, Khalaf Y, Coomarasamy A. A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: Trial of Outpatient Hysteroscopy - [TROPHY] in IVF. *Reprod Health* 2009;6:20.
38. Mijatovic V, Veersema S, Emanuel MH, Schats R, Hompes PGA. Essure hysteroscopic tubal occlusion device for the treatment of hydrosalpinx prior to in vitro fertilization-embryo transfer in patients with a contraindication for laparoscopy. *Fertil Steril* 2010;93(4):1338–42.
39. Galen DI, Khan N, Richter KS. Essure multicenter off-label treatment for hydrosalpinx before in vitro fertilization. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(3):338–42.
40. Matorras R, Rabanal A, Prieto B, Diez S, Brouard I, Mendoza R, *et al.* Hysteroscopic hydrosalpinx occlusion with Essure device in IVF patients when salpingectomy or laparoscopy is contraindicated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(1):54–9.
41. Legendre G, Gallot V, Levaillant J-M, Capmas P, Fernandez H. [Adiana (®) hysteroscopic tubal occlusion device for the treatment of hydrosalpinx prior to in vitro fertilization: a case report]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42(4):401–4.
42. Arora P, Arora RS, Cahill D. Essure (®) for management of hydrosalpinx prior to in vitro fertilisation-a systematic review and pooled analysis. *BJOG* 2014;121(5):527–36.
43. Kayatas S, Meseci E, Tosun OA, Arinkan SA, Uygur L, Api M. Experience of hysteroscopy indications and complications in 5,474 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(4):451–4.
44. Kasius JC, Broekmans FJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. Antibiotic prophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity. *Fertil Steril* 2011;95(2):792–4.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technology assessment No. 7: Hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1486–91.
46. Tangsirawatthana T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Paracervical local anaesthesia for cervical dilatation and uterine intervention. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005056.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Gynécologie (Prof C. Wyns) - Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 LOUVAIN-EN-WOLUWE

Correspondance

Dr. R. POLET

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Gynécologie (Prof C. Wyns)
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles

CONSÉQUENCES, À L'ADOLESCENCE, DE LA GRANDE PRÉMATURITÉ SUR LE BIEN-ÊTRE (LA CONFIANCE EN SOI, LA SOCIABILITÉ, LA QUALITÉ DE VIE)

I. Kahn, Ch. Debauche (1)

Consequences of very preterm birth on well-being in adolescence (self-confidence, sociability, and quality of life)

Objectives

In the past few years, numerous studies having investigated the psychological development of very preterm babies (less than 33 weeks of pregnancy) have concluded that these babies exhibit a higher risk of developing anxiety disorders, depression, self-esteem issues, and introversion than their term-born counterparts. Our research sought to compare the well-being of very preterm babies to that of a control group comprising term-born subjects in an effort to confirm the results of the published studies.

Materials and Methods

Fifty preterm babies, born before 33 weeks of gestation between 1996 and 1998 at the Saint Luc University Hospital, Brussels, were randomly recruited. Of these, 23 have effectively participated in the study, and 16 term-born babies represented the control group. Standard questionnaires were used in order to evaluate the impact of prematurity on the parameters used in our study: R-CMAS (revised children's manifest of anxiety) for anxiety; MDI-C (multiscore depression inventory for children) for depression; Coopersmith inventory for self-esteem; CPI-R (California psychological inventory, revised) for sociability; QOL-scale (Quality of life scale) for life quality.

Results

While analyzing the scores for anxiety, depression, self-esteem issues, and sociability, we did not find a statistically significant difference between the group of very preterm babies and the control group. However, significant differences were found in our subgroup analysis for the children born prior to 29 weeks gestation. Furthermore, we noted that the anxiety level in preterm subjects from lower-class families was higher. However, there was no between-group difference in terms of global quality of life, whereas the quality of life of preterm born children was clearly influenced by health-related issues.

Conclusions

Very preterm-born children (less than 29 weeks gestation) are more likely to suffer from depression and anxiety, tend to have self-esteem issues, and are generally more introverted than their full-term counterparts, although there does not appear to be a difference in global quality of life between the two groups, as illustrated by our study.

KEY WORDS

Prematurity, premature, well-being, adolescence, quality of life, self-confidence, sociability.

Objectifs

Ces dernières années, de plus en plus d'études se sont penchées sur le devenir psychologique des anciens grands prématurés (<33 semaines de gestation) et ont démontré qu'il existe un risque accru de développer des troubles de l'anxiété, des dépressions, des difficultés dans l'acceptation de soi ainsi qu'un risque d'être plus introverti. Le but de cet article est de comparer, grâce aux résultats de l'étude que nous avons initiée aux Cliniques universitaires Saint-Luc, des anciens grands prématurés à des enfants contrôles nés à terme du point de vue de leur bien-être afin de relever d'éventuelles différences entre les deux échantillons. Par ce biais, nous désirons appuyer les différents résultats déjà obtenus dans la littérature pour ainsi tenter de mettre en exergue une tendance commune.

Matériels et méthodes

Nous avons recensé au hasard cinquante enfants nés avant 33 semaines de gestation dans les années 1996 à 1998 aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Woluwe-Saint-Lambert, Bruxelles. Vingt-trois sur cinquante ont effectivement participé à l'étude et seize enfants contrôles nés à terme y ont été enrôlés. Des questionnaires homologués ont été utilisés afin d'évaluer les différents paramètres étudiés : R-CMAS (*The revised childrens manifest of anxiety*) pour l'anxiété ; MDI-C (*The multiscore depression inventory for children*) pour la dépression ; l'inventaire de Coopersmith pour l'estime de soi ; CPI-R (*California psychological inventory, revised*) pour la sociabilité ; QOL-scale (*Quality of life scale*) pour la qualité de vie.

Résultats

Nous n'obtenons pas de résultats statistiquement significatifs lorsque l'on compare les anciens grands prématurés aux contrôles dans les scores d'anxiété, dépression, estime de soi et sociabilité. Néanmoins des résultats significatifs sont objectivés lorsque l'on considère les enfants nés à moins de 29 semaines de gestation. De plus, nous notons que l'anxiété est encore plus importante chez les anciens prématurés (<33 semaines) s'ils sont originaires d'une famille appartenant à une classe socio-économique plus basse. Aucune différence n'est cependant relevée en ce qui concerne la qualité de vie globale des sujets. Seule une différence du point de vue de la qualité de vie par rapport à leur santé se dessine significativement.

Conclusions

Les extrêmes prématurés (<29 semaines de gestation) présentent plus de troubles de l'anxiété et de dépression. Ils ont tendance à avoir une moins bonne estime d'eux-mêmes et ont des personnalités plus introverties que l'échantillon contrôle. Cependant, ils ne semblent pas avoir une moins bonne qualité de vie que leur pairs nés à terme.

INTRODUCTION

Alors que le nombre d'enfants nés avant terme a beaucoup augmenté jusqu'en 2005 avec, en outre, un succès de la réanimation d'enfants d'âge gestationnel de plus en plus faible, la mortalité périnatale a fortement diminué passant de 45/1000 à 6,5/1000 durant ces trente dernières années, et ce, grâce aux immenses progrès réalisés dans la prise en charge néonatale.

Actuellement, 1% des bébés pèse moins de 1,5 Kg (très faible poids de naissance) à la naissance ce qui correspond plus ou moins à un terme de 32 semaines (grands prématurés).

Les complications les plus fréquentes de la grande prématurité ou de la prématurité extrême (naissance avant 28 semaines de gestation) sont la dysplasie broncho-pulmonaire, ainsi que les lésions de l'encéphale, pouvant entraîner des handicaps cérébraux moteurs ou cognitifs. Bien que la plupart d'entre eux parviennent à mener une vie semblable aux enfants nés à terme, beaucoup d'études démontrent qu'il existe une morbidité plus élevée chez les grands prématurés. Un certain nombre d'entre eux présentent des problèmes d'apprentissage le plus souvent accompagnés de déficits de l'attention ou d'un déficit de quotient intellectuel, rencontrent des difficultés d'ordre neuropsychologique et enfin sont atteints de troubles du comportement,.... (1).

En 2009, une méta-analyse réalisée par C. Moens *et al.* dans *Pediatrics* (2), démontre que les enfants nés avec un très faible poids de naissance ou étant de grande prématurité présentent un déficit de performances scolaires, des problèmes d'attention, des troubles du comportement (introversion), une plus faible fonction exécutive (planification, organisation, élaboration de stratégie,...). Ces déficits semblent persister à l'âge adulte. Néanmoins, il semblerait qu'ils ne soient pas moins satisfaits de leur qualité de vie et qu'ils n'aient pas une estime d'eux-mêmes plus faible que les groupes contrôles.

Aujourd'hui, les équipes médicales veillent, non seulement à sauver ces grands prématurés en limitant leurs séquelles physiques mais, plus que jamais, elles tentent aussi d'anticiper les traumatismes psychologiques en intégrant une prise en charge globalisée de ces tout petits. Tout est mis en œuvre pour adoucir leurs souffrances physiques et psychiques : le lien avec les parents est encouragé et un espace de douceur où le toucher prend une place importante est créé pour que ces prématurés extrêmes puissent, par la suite, se développer de la manière la plus harmonieuse possible sur le plan cognitif et psychosocial.

Depuis quelques années, différentes équipes ont publié des études sur les conséquences de la grande prématurité sur le plan de leur bien-être, de leur qualité de vie et de leur estime d'eux-mêmes. Néanmoins, il apparaît que leurs conclusions divergent.

S. Saigal et son équipe qui se sont penchés à plusieurs reprises sur le sujet ont eux-mêmes des discordances entre leurs études. En effet, alors qu'ils ont trouvé de réelles différences significatives dans une étude, dans l'autre, ils n'ont pu objectiver que peu de problèmes persistants. En 2000, ils ont démontré, dans une étude où ils suivaient les bébés de très faibles poids de naissance, qu'il existait de subtils problèmes neuropsychologiques, d'apprentissage, de comportement et d'estime de soi. Les enfants nés avant-terme n'auraient cependant pas une moins bonne qualité de vie mais en contrepartie, la perception de celle-ci serait évaluée moins bonne par leur parents (3). Par contre, en 2002, ils ont publié une autre étude recherchant à objectiver l'estime de soi chez les adolescents nés prématurément. Ils n'ont cependant pas relevé de réelles différences entre les groupes si ce n'est une diminution des performances athlétiques (4).

Une étude menée par Allin *et al.* en 2006 (5) fait état, elle, de résultats qui relèvent un score significativement plus important aux questionnaires objectivant leur « neuroticisme » (angoisses, dépression, basse estime de soi) et un score moins élevé au niveau de leur « extraversion » (sociabilité, joie de vivre, recherche de sensations...). Ils ne notent cependant pas de différence dans les scores de psychisme (agression, froideur, comportement antisocial).

L'équipe finlandaise de E. Kajantie publie en 2008 dans *Pediatrics* les effets de la prématurité sur la morbidité psychologique (6). L'estime de soi est un peu altérée et la grande prématurité serait un facteur de risque pour un déficit de compétences sociales. Les prématurés ont un retard de relation sexuelle et quittent le foyer parental en moyenne, plus tard que la population contrôle.

Au vu des discordances qui existent aujourd'hui au sein de la littérature, il est très important de se pencher d'avantage sur cet aspect. Il est dès lors utile d'étudier, encore et encore, ce sujet délicat pour tenter de mettre en évidence une tendance qui nous éclairera sur le devenir de ces tout-petits et des décisions à prendre, sur l'amélioration qui peut encore être apportée lors de leur prise en charge durant leur séjour dans les services de néonatalogie et sur le questionnement éthique que pose la réanimation néonatale des très grands prématurés, car si l'on permet la survie, il est nécessaire de se demander à quel prix...

POPULATIONS ÉTUDIÉES ET MÉTHODOLOGIE

1. Échantillons

Cinquante enfants ont été sélectionnés au hasard, dans les bases de données des Cliniques universitaires Saint Luc, nés entre 24 et 32 6/7 semaines de gestation entre 1996 et 1998. Vingt-cinq ont répondu par l'affirmative, deux ont décliné. Les vingt-trois autres n'ont pas répondu et vingt-trois des enfants ont effectivement répondu aux questionnaires. L'échantillon contrôle a été construit, dans la mesure du possible, avec des connaissances des enfants

nés prématurément de même âge et sexe mais aussi à l'aide de connaissances de notre entourage.

Afin de respecter les principes relatifs au bien-être du patient, le parent/tuteur légal a marqué son accord écrit et signé à la participation de l'étude. Les statuts socio-économiques des sujets ont été définis à l'aide des travaux de Ph. Genoud, qui s'est basé sur le modèle de Hollingshead (1971-1975). (Tableau 1)

2. Tests utilisés

Afin d'évaluer au mieux le bien-être, nous avons choisi cinq paramètres qui entrent dans la définition de celui-ci. Pour ce faire, nous avons utilisés cinq questionnaires validés portant respectivement sur l'anxiété, la dépression, la confiance en soi, la sociabilité et la qualité de vie.

R-CMAS (The revised children's manifest of anxiety)

L'échelle révisée de l'expression de l'anxiété pour enfant est un test qui évalue l'anxiété chez les enfants et adolescents. Elle comporte 5 notes : note totale d'anxiété, anxiété psychologique, inquiétude/hypersensibilité, préoccupations sociales/concentration ainsi qu'une échelle de mensonge. Les enfants étaient tenus de répondre par oui ou par non à 37 items. Les notes brutes, calculées via une grille, étaient ensuite converties en percentile et notes standardisées. La moyenne de note standard à l'échelle totale de l'anxiété est de 50, l'écart type de 10. Un enfant est considéré pathologiquement anxieux lorsqu'il dépasse de 2 écarts-types la moyenne.

Table 1. Variables socio-démographiques

Caractéristique N (%)	Prématurés (n=23)	Contrôles à terme (n=16)
Genre		
Filles	12 (52)	10 (62)
Garçons	11 (48)	6 (38)
Age (moyenne, SD)	16,4 (0,58)	16,2 (0,75)
Semaines de gestation		
24-28 6/7	10 (43)	
29-32 6/7	13 (57)	
37-41 6/7		16 (100)
Années de naissance		
1996	10 (43)	6 (38)
1997	12 (52)	5 (31)
1998	1 (4)	5 (31)
Statut socio-économique		
Classe supérieure	9 (39)	13 (81)
Classe moyenne- supérieure	5 (22)	1 (6)
Classe moyenne	1 (6)	1 (6)
Classe moyenne-inférieure	1 (6)	1 (6)
Classe inférieure	0 (0)	0 (0)
Décalage scolaire		
Maternelle	2 (9)	1 (6)
Primaire	4 (17)	0 (0)
Secondaire	7 (30)	4 (25)
Enseignement spécial	2 (9)	0 (0)

MDI-C (The multiscore depression inventory for children)

L'échelle de dépression pour enfant a pour but de décrypter les enfants à tendance dépressive. Elle comporte huit sous-échelles : anxiété, estime de soi, humeur triste, sentiments d'impuissance, introversion sociale, faible énergie, pessimisme, provocation. En outre, elle comporte un indice de réponses rares ainsi qu'un indicatif de risques suicidaires. Les enfants répondent par vrai ou faux à 79 items. Les notes brutes sont calculées à partir d'une grille et peuvent ensuite être converties en percentile et notes standardisées. Les notes élevées indiquent la sévérité globale de la dépression. Une note supérieure à T=56 indique une dépression légère à modérée. Une note supérieure à 65 indique une dépression modérée à sévère. Une note plus élevée que 75 montre elle, une dépression sévère.

L'inventaire de Coopersmith

L'échelle de l'estime de soi de Coopersmith est un questionnaire sous la forme de 58 items où il faut répondre par « me ressemble » ou « ne me ressemble pas ». Elle comprend 5 sous-échelles : échelle générale, échelle sociale, échelle familiale, échelle scolaire et échelle de mensonge. La note totale est ensuite convertie en percentile et mesure l'estime de soi globale. Les résultats sont subdivisés en 5 types allant de 1 à 5. Une note percentile en-dessous de 18 démontre une estime de soi très basse et correspond au type 1.

CPI-R (California psychological inventory, revised)

À partir de ce test, un profil peut être émis et est divisé en 4 types : alpha (ambition, actif, confiant, leader ou égocentrique, manipulateur) ; beta (bonté, perspicacité, conformiste, craintif, sans énergie) ; gamma (valeurs personnelles, incrédules, innovateur, rebelles intolérants, impulsifs) ; delta (intériorisés, valeurs personnelles, détachés, créatifs sensibles, en retrait, conflits intérieurs).

Ces personnalités sont ensuite subdivisées en niveau allant de 1 à 7, ce qui représente la façon dont chacun va tirer parti de ses forces de caractère et de la manière dont il s'accepte.

QOL-scale (Quality of life scale)

Pour terminer, les enfants ont été soumis à un questionnaire s'intéressant à leur qualité de vie. Celui-ci est divisé en 8 sous-échelles : possession, santé, rendement, intimité, sécurité, activité, qualité de vie émotionnelle et subjective. L'ensemble de celles-ci donne la qualité de vie globale. Les enfants devaient répondre en entourant les réponses qui leur correspondaient le mieux. La correction se fait manuellement.

3. Hypothèses de base

Les enfants nés prématurément seraient plus à risque d'avoir un score plus élevé à l'échelle d'anxiété ainsi qu'à

l'échelle de dépression. Ils ont également plus de risque d'obtenir une cote plus basse à la réalisation du test mesurant leur confiance en eux et une qualité de vie ressentie moins bonne que la population contrôle. Enfin, ils auraient moins tendance à exploiter les qualités de leur personnalité mais aussi plus tendance à avoir une personnalité plus renfermée que la population contrôle via le test du CPI-R.

4. Analyses statistiques

Les différences statistiques ont été examinées à l'aide du Student's test pour comparer deux groupes (variables continues) et ANOVA pour comparer plus de deux groupes (variables continues). Pour les variables non-continues, le test de chi-carré a été utilisé.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de Graphprism 6.

Les résultats significatifs sont ceux obtenant une p-value à moins de 0,05. Le terme de tendance est utilisé pour les résultats pour lesquels une p-value à 0,1 est obtenue.

RÉSULTATS

1. Anxiété

Il n'existe pas de différences significatives lors de la comparaison du groupe d'enfants nés prématurément et groupe contrôle avec une p-value à 0,16 (Figure 1A).

Cependant, notons que si le groupe d'enfants nés très grands prématurés est comparé avec le groupe contrôle, une tendance se dessine avec une p-value=0,09 (Figure 1B).

Afin d'observer si les différences peuvent être induites par le statut socio-économique, l'anxiété de l'ensemble des PT et des CT ont été comparés en fonction de leur classe socio-économique, divisées en 3 sous groupes (inférieure, moyenne, supérieure). Aucune différence significative n'est observée si l'on prend l'ensemble des participants à l'étude (figure 1C) néanmoins, dans le groupe d'enfants prématurés, l'influence des classes socio-économique semblent se dessiner. (p-value=0,06) (Figure 1D).

2. Dépression

Aucune différence significative n'est relevée dans l'analyse des résultats au test de la dépression si l'on compare l'ensemble des prématurés avec les contrôles. Néanmoins, à l'analyse de la population d'enfants nés avant 29 semaines de gestation *versus* la population contrôle une différence significative est observée (p-value< 0,01) (Figure 2).

Les graphes comportant une * montrent les résultats significatifs.

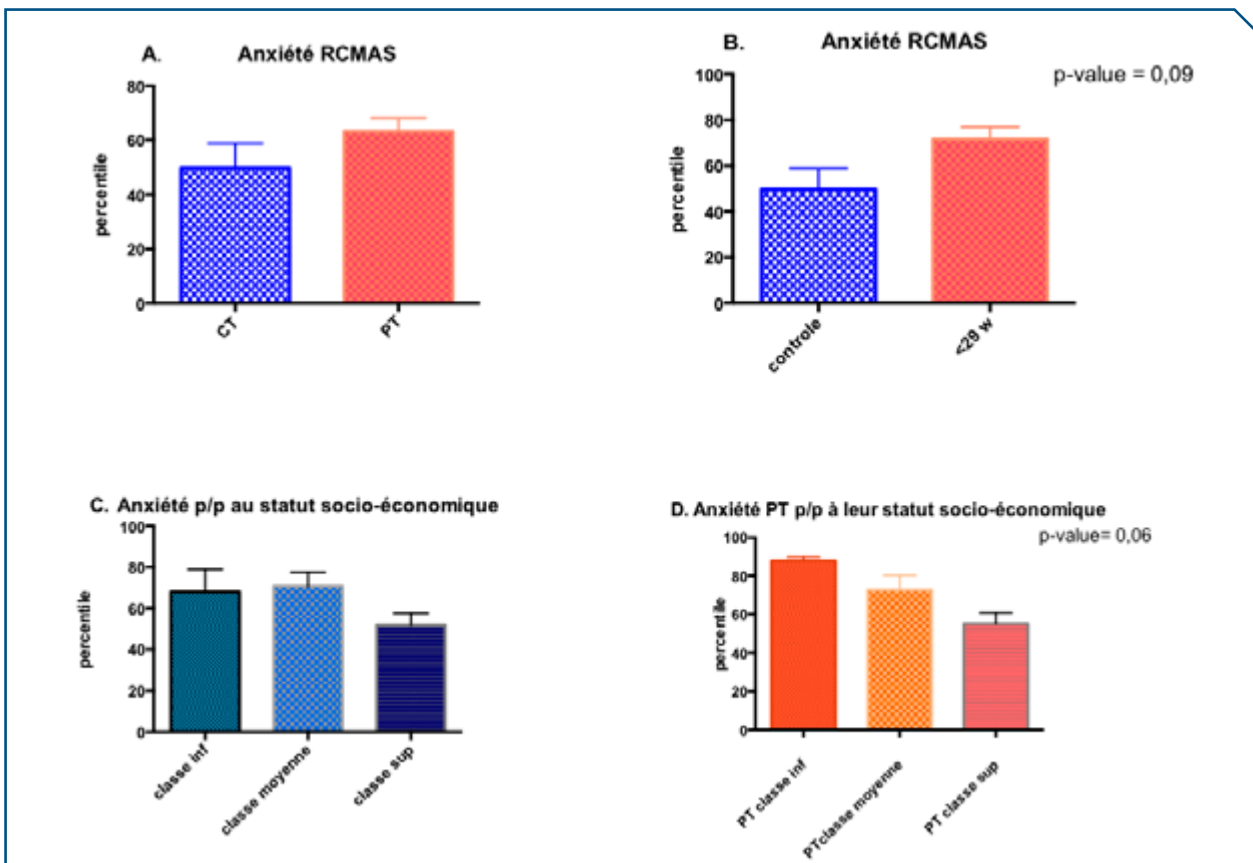


Figure 1 - Le niveau d'anxiété en percentile entre la population contrôle (CT) et le groupe d'enfants prématurés (PT) (A) ; le niveau d'anxiété en percentile entre les contrôles (CT) et les enfants nés avant 29 semaines de gestation (<29 w) (B) ; l'anxiété en percentile dans les différentes classes socio-économiques de l'ensemble des sujets (C) ; l'anxiété des prématurés en fonction de leurs différentes classes socio-économiques (D).

Les graphes comportant une * montrent les résultats significatifs.

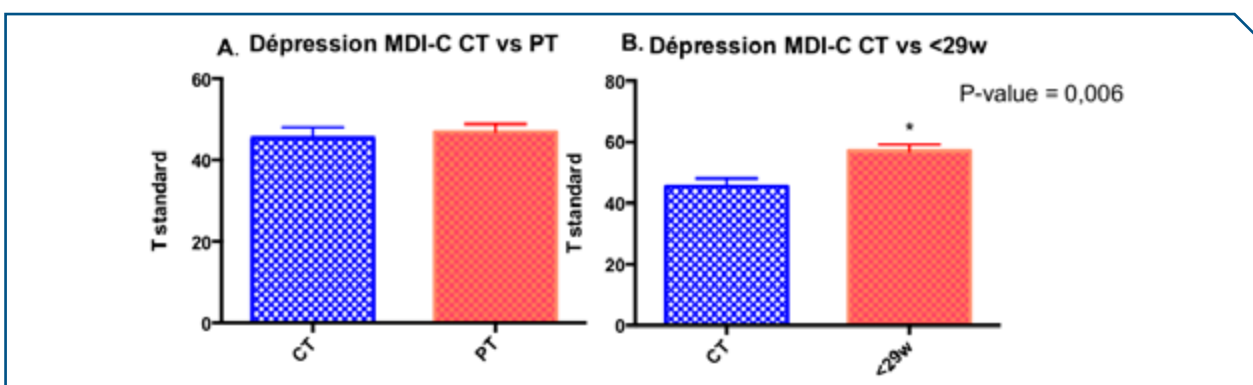


Figure 2. Note standardisée à l'échelle de dépression MDI-C de la population contrôle CT versus population d'enfants PT (A) et CT versus enfants nés avant 29 semaines de gestation (B).

3. Estime de soi

La comparaison entre les différents niveaux de l'inventaire de Coopersmith démontre des résultats significatifs avec un nombre plus élevé d'enfants prématurés correspondant au type 2 et 3 et un nombre plus élevé de contrôles correspondant au type 4. Les types 1 et 5 comportent très

peu de valeurs et sont donc difficilement interprétables. (P-value <0,05) (Figure 3A). Les résultats exprimés en percentile montrent eux-aussi une différence significative (p-value = 0,015) si l'on considère les enfants nés à moins de 29 semaines de gestation (Figure 3C). Les percentiles de l'ensemble de pré-terme comparés à la population contrôle ne diffèrent pas significativement (Figure 3B).

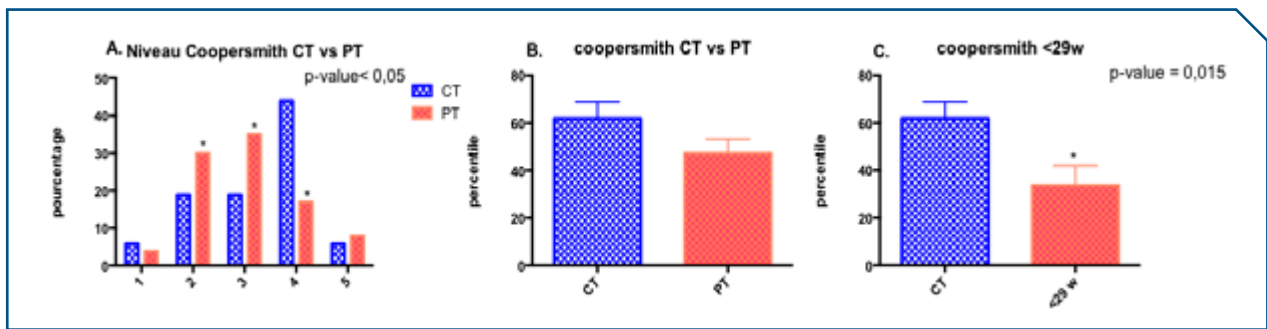


Figure 3. Pourcentage de sujets (contrôle CT et prématurés PT) pour les différents niveaux de l'inventaire de Coopersmith (A), résultats en percentiles comparant CT et PT (B) et CT et < 29 w (C).

4. Sociabilité

Le questionnaire de la sociabilité divisait ses résultats en types (alpha, beta, gamma, delta) et niveaux. Les résultats sont revenus significatifs (p -value < 0,01) lorsque l'on compare les enfants nés avant 29 semaines de gestation avec les contrôles (Figure 4A et 4B).

5. Qualité de vie

Les résultats des questionnaires objectivant la qualité de vie ne démontrent aucune différence entre le groupe des prématurés et le groupe contrôle (Figure 5A). Les différences ne sont pas non plus significatives lorsque l'on compare les enfants nés à moins de 29 semaines de gestation avec les contrôles (figure 5B) ni lorsque l'on compare les différentes classes économiques du point de vue de leur qualité de vie (Figure 5D). Aucune différence n'est perçue lorsque l'on compare au sein de la population pré-terme les différentes classes socio-économiques du point de vue de leur qualité de vie (Figure 5E).

Néanmoins, si l'on considère la sous-étude au sujet de leur santé dans le questionnaire de la qualité de vie, on note une différence significative entre les sujets prématurés et les sujets contrôles (p -value < 0,1) (Figure 5C).

DISCUSSION

1. Analyse des résultats et comparaison avec la littérature

Malgré qu'il n'y ait pas de différences si l'on considère l'ensemble des enfants prématurés *versus* les contrôles, cette étude relève des résultats significatifs lorsque l'on compare les enfants nés avant 29 semaines avec les contrôles. L'anxiété augmente donc lorsque l'âge gestationnel diminue. À travers ces résultats, on remarque que l'anxiété semblerait plus importante chez les enfants prématurés provenant d'une classe sociale inférieure. Il est en effet déjà connu que l'environnement socio-économique des anciens prématurés a un impact sur l'évolution de ceux-ci au niveau de leur développement (santé, apprentissage) (11) qui peut être un facteur pronostic plus important que les facteurs périnataux eux-mêmes.

Concernant l'échelle de la dépression, les différences significatives se retrouvent lors de la comparaison de l'échantillon des enfants nés avant 29 semaines de gestation.

En ce qui concerne l'estime de soi, un nombre significativement plus élevé de prématurés ont un niveau 2 et 3 à l'échelle alors qu'un plus grand nombre d'enfants contrôles se situe à 4. Nous pouvons donc conclure que l'estime de soi a tendance à être plus basse pour les enfants prématurés.

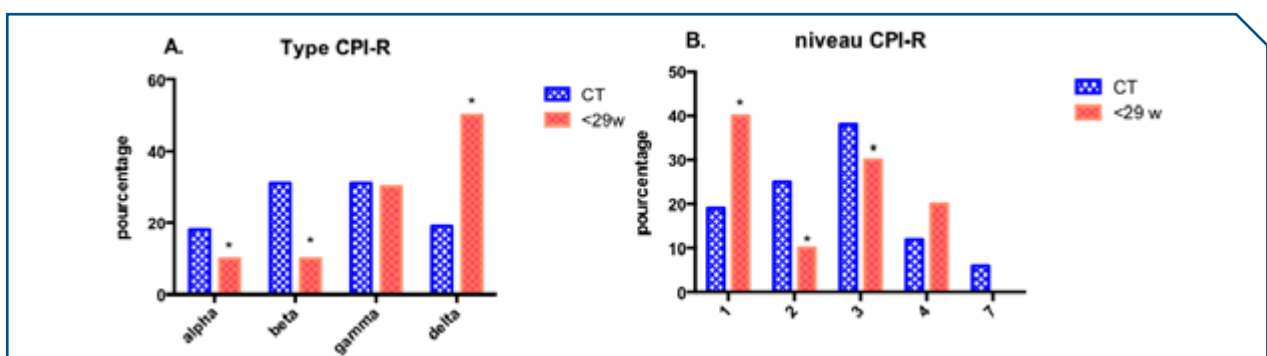


Figure 4. Pourcentage de contrôle (CT) et prématurés de <29 semaines de gestation pour chaque type (A) et chaque niveau (B) (<29w)

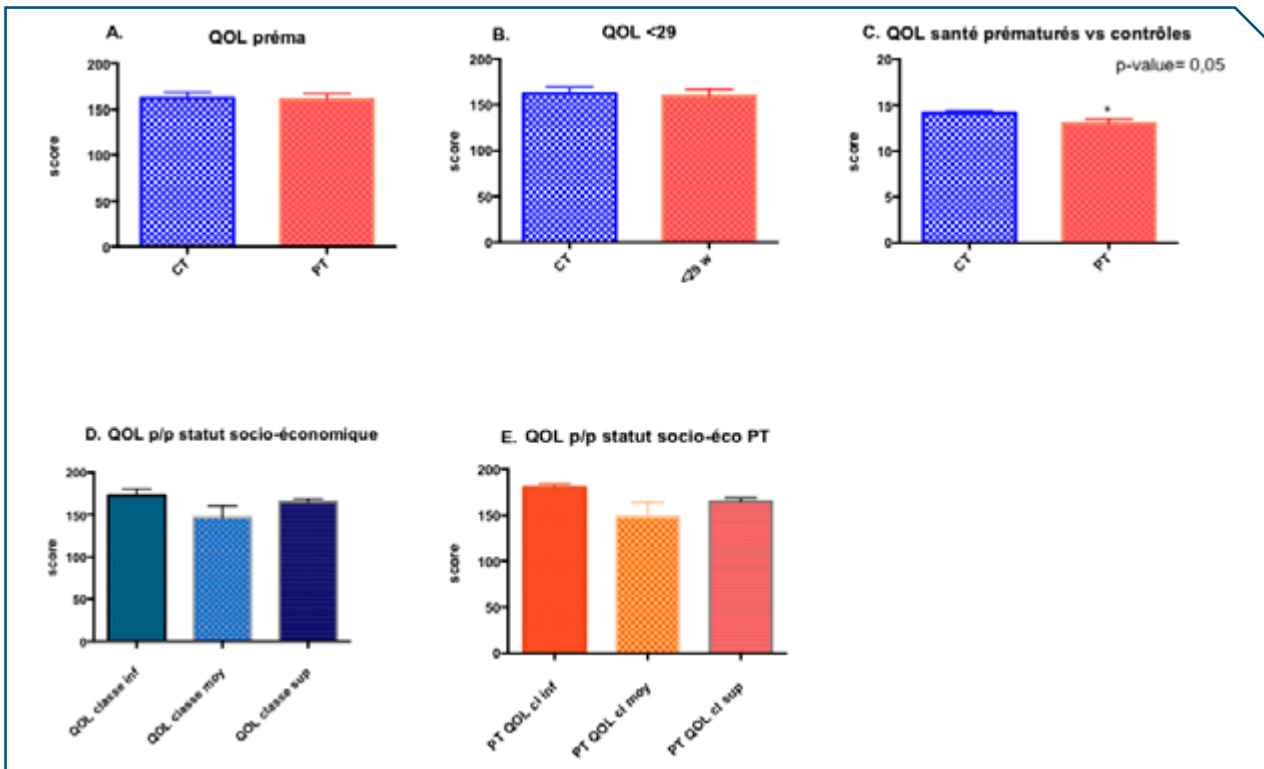


Figure 5. Score de qualité de vie : contrôles (CT) versus prématurés (PT) (A) ; score de qualité de vie : contrôles (CT) versus nés en dessous de 29 semaines de gestation (B) ; score obtenu à la sous-échelle de santé du questionnaire de la qualité de vie : contrôles versus prématurés (C) ; score obtenu par les sujets comparés du point de vue de leur statut socio-économique (D) ; score de qualité de vie chez les prématurés comparé du point de vue de leur statut socio-économique (E).

À l'échelle de la sociabilité, des différences significatives sont obtenues. En effet, la personnalité dite delta se retrouve chez environ 50% des enfants pré-termes (<29 semaines) contre seulement 20% des contrôles. À l'inverse, les enfants contrôles sont plus nombreux dans les types beta et alpha. La personnalité gamma, elle, est par contre retrouvée dans les mêmes proportions au sein des groupes. Non seulement, les enfants prématurés (<29 semaines) ont tendance à appartenir aux personnalités plus introverties mais, en plus, pour l'ensemble des 4 personnalités, ils obtiennent un niveau plus faible à la réalisation de soi. Cela nous montre qu'ils ont manifestement moins tendance à se réaliser dans leurs traits de caractère, qui plus est, déjà introverti. Ceci a déjà été décrit dans des études auparavant, où différents auteurs (8, 9) parlent d'une plus grande timidité, d'inhibition, de retrait de ces individus, une tendance moindre au leadership.

Enfin, les hypothèses concernant la perception de leur qualité de vie ne sont, quant à elles, pas vérifiées par notre étude.

Au regard des conclusions de ces résultats, il est intéressant de les comparer avec ceux d'autres études dans la littérature. Anderson & Doyle (8), Allin *et al.* (5), Dahl *et al.* (10), ont tous les trois objectivé plus de troubles du comportement chez les enfants prématurés (troubles internalisés : anxiété, dépression, basse estime de soi et troubles externalisés : colère, opposition, agressivité). Rickards *et al.* (11) montrent également une moins bonne estime de soi

dans cette population. Ils notent, en outre, un rejet social accru. Palton *et al.* (12) ont eux aussi décrit un plus grand nombre de trouble dépressif chez les adolescents nés prématurément.

Tideman et son équipe n'ont, quant à eux, pas objectivé de différence tant au niveau de l'estime de soi qu'au niveau de la qualité de vie (13).

Concernant la qualité de vie, on remarque dans l'étude de Tideman (13) ainsi que dans celle de Saigal (3,4) qu'il n'existe pas de différences. Ceci correspond donc bien aux résultats que nous avons obtenus.

2. Limites et biais de l'étude

Les limites de cette étude sont multiples et peuvent être à l'origine d'un bon nombre de biais et d'erreurs.

Tout d'abord, n'oublions pas, qu'en effet, il s'agit ici d'une étude menée à petite échelle, à savoir 23 enfants nés prématurément et seulement 16 contrôles. Il est dès lors aisément compréhensible que tirer des généralités hautement significatives est délicat.

De plus, cette cohorte intègre des enfants en plein âge adolescent, soit un âge difficile pour tout un chacun, prématuré ou non. Un âge où la remise en question est souvent de mise, le manque de confiance et d'estime de soi, la dépression et l'anxiété sont plus souvent rencontrés.

Une autre réflexion susceptible d'avoir un impact sur nos résultats est celle de savoir quels sont ceux qui ont accepté d'y participer ?

Effectivement, une lettre a été envoyée à 50 enfants mais seuls 25 ont répondu par l'affirmative. Pourquoi les autres n'ont pas répondu ou ont même refusé? Une maman ayant décliné la proposition a expliqué les raisons de leur refus, à elle et à ses jumeaux. Elle explique, à travers un courrier électronique, qu'il est très difficile pour ses enfants de répondre à un tel questionnaire portant sur le bien-être alors que leur dynamique familiale et personnelle se trouve fortement perturbée par le handicap d'un des jumeaux prématurés. Dans cet âge effectivement difficile qu'est l'adolescence, les conséquences directes de la prématurité d'un de leurs enfants viennent complexifier le bien-être personnel des différents membres de la fratrie qui ne sont dès lors pas disposés à l'heure actuelle à répondre à un tel questionnaire. Cet exemple illustre bien, via ce seul refus justifié, que ceux qui ne désirent pas participer pourraient potentiellement être ceux pour qui il est difficile, voire impossible, d'aborder ce type de sujet délicat aujourd'hui.

Ensuite, les anciens prématurés sont des enfants connus, grâce à de nombreuses études, pour avoir des difficultés d'apprentissage et de concentration. Le déficit d'attention et d'hyperactivité chez l'ancien prématuré serait 3 à 4 fois plus élevé que dans la population générale. C'est pourquoi, on peut se demander si la longueur des questionnaires n'avait pas eu un impact sur la fiabilité de leurs réponses. Enfin, par essence, l'ensemble des questionnaires reste malgré tout très subjectif. En effet, de par les paramètres étudiés, il est difficile d'établir des questionnaires permettant une évaluation objective par les enfants (14, 15).

3. Comment diminuer les conséquences psychologiques et développementales à court et long terme ?

Rôle du stress en néonatalogie

Le stress en néonatalogie trouve son origine sous bien des formes telles que le manque de proximité maternelle, le bruit ambiant, la lumière, l'intervention de l'équipe soignante, les manipulations et procédures douloureuses, les pathologies inhérentes à leur condition.

Autant de situations qui tendent à augmenter non seulement les fréquences respiratoire et cardiaque mais aussi la labilité tensionnelle de ces enfants admis en néonatalogie entraînant de la sorte des stress qui augmentent leur consommation en oxygène et donc leur fatigue, ainsi que leur besoin en calories ce qui ralentira leur croissance ou encore provoquera des altérations de l'hémodynamique cérébrale avec un risque d'hémorragies ou d'ischémies. Ces situations vont également avoir un impact sur les modifications épigénétiques au sein de l'axe hypothalamo-pituitaire, au sein de l'hippocampe, impact également sur l'organisation neuronale. Modifications qui sont principalement médiées par l'environnement stressant en pré

et post-natal. Le stress vécu durant cette période aura des conséquences importantes non seulement sur le développement du cerveau mais aussi sur les réponses aux stress ultérieurs dans la vie future de l'enfant, le rendant, en outre, à plus haut risque de développer des maladies psychiatriques (schizophrénie, dépression, anxiété) (16-18).

L'optimisation de l'environnement en néonatalogie est certainement une des préoccupations majeures des équipes soignantes d'aujourd'hui (19).

Une autre piste explorée ces dernières années est l'apport de la méthode kangourou qui tendrait à diminuer le stress vécu par l'enfant prématuré tout en augmentant l'interaction entre parents-enfants (20).

En diminuant ainsi au maximum les stress vécus par ces tout petits durant l'hospitalisation, on permet tout d'abord une meilleure qualité de vie de ceux-ci durant leur séjour en néonatalogie mais aussi, on réduit les conséquences à long-terme, décrites ci-dessus, du stress sur leur développement cérébral.

Autres facteurs potentiels

Un facteur supplémentaire non-négligeable à évaluer dans ces désordres est l'effet de la parentalité des enfants prématurés sur leur développement. Ayala Muriel Borghini s'est penchée sur la question dans sa thèse en 2007 (19).

À travers ses recherches, on peut noter qu'une naissance prématurée va fortement perturber le processus de la parentalité qui est déjà complexe en soi. De par le stress et l'anxiété que cela va générer, plusieurs schémas de réponses chez les mères vont se dessiner. La façon dont les parents vont vivre et surmonter leurs angoisses va déterminer, en partie, la capacité de l'enfant à se développer de façon harmonieuse. Cette anxiété ne serait néanmoins pas en relation avec la sévérité du risque néonatal.

Par la suite, lorsque l'enfant va grandir, on remarque que certains parents vont soit avoir tendance à minimiser les problèmes de développement ou de comportements de leur enfant ou bien, à l'inverse, les exagérer. Dans les deux cas, ces réactions vont potentiellement altérer le développement des anciens prématurés.

Les méthodes développées dans les services de néonatalogie afin d'optimiser le lien mère-enfant telles que la méthode kangourou et/ou l'implication directe dans les soins de base vont permettre à ces parents d'investir leur enfant et de créer avec lui, malgré l'environnement peu adéquat, un lien. Malgré tous ces efforts, le stress et l'anxiété connus par les parents durant l'hospitalisation, la peur de la perte de l'enfant ou des séquelles éventuelles vont modifier la relation qui va s'établir entre eux.

4. Conclusion

Les extrêmes prématurés (<29 semaines de gestation) présentent plus de troubles de l'anxiété et de dépression. Ils ont tendance à avoir une moins bonne estime d'eux-mêmes et ont des personnalités plus introverties que la population contrôle. Cependant, ils ne semblent pas avoir une moins bonne qualité de vie que leur pairs nés à terme.

5. Quelles études pour l'avenir ?

À l'avenir, il semble nécessaire d'objectiver, de mieux en mieux, les déficits potentiels de bien-être de ces anciens petits patients.

D'une part, il serait pertinent de réfléchir à une meilleure manière d'appréhender les variables afin d'obtenir des données comparables et d'en améliorer ainsi la validité statistique.

Une des pistes serait de se baser sur l'observation des comportements en société de ces anciens prématurés et de leurs types de réactions face à des stress définis.

D'autre part, il sera important d'affiner la notion de la qualité de vie - tant au niveau objectif que subjectif - chez les anciens prématurés mais aussi la perception de celle-ci par leurs proches.

Il apparaîtrait judicieux d'organiser le recensement de populations entières de prématurés, issues de différents pays, via des bases de données nationales et ainsi relever différentes paramètres tels que les enfants nécessitant une prise en charge scolaire spécialisée, leur taux d'inscriptions

à des mouvements de jeunesse, clubs sportifs, activités parascolaires, ceux ayant réussi - à l'âge adulte - des études supérieures, ceux vivant encore chez leurs parents, recenser le nombre d'anciens prématurés atteints de dépression, de troubles de l'anxiété, ou d'autres pathologies psychiatriques (schizophrénie,...) afin de les rassembler et de pouvoir ainsi les confronter entre elles.

Il serait également intéressant d'augmenter le nombre d'études visant une population adulte, ainsi que de répéter ces études dans le temps.

Les corrélés avec le type de prise en charge dont ils ont bénéficié et ce, en fonction de leur degré de prématurité et des complications qu'ils ont développées, permettraient de comprendre l'influence de ces paramètres sur les troubles psychosociaux persistants à l'âge adulte.

Enfin, on remarque combien les changements d'approche et de modes opératoires dans la prise en charge de ces bébés, grands prématurés, durant ces trente dernières années, ont réussi à transformer leur pronostic vital mais aussi leur qualité de vie à l'âge adulte.

En conclusion, il est donc important de continuer à se pencher sur ce sujet dans des études à venir, en tentant de comprendre des cohortes plus grandes tout en bénéficiant de moyens plus pertinents d'évaluation. Il sera ainsi possible d'avancer dans l'évaluation de ce très délicat paramètre qu'est le bien-être, le but final étant d'améliorer, encore et encore, les dispositifs mis en place pour limiter le stress et ses répercussions dans le long terme chez ces anciens prématurés.

RÉFÉRENCES

1. Debauche Ch. Cours de néonatalogie, Université catholique de Louvain, 2012.
2. Moens *et al.* Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 2009; 124, 717-728.
3. Saigal S, Rosenbaum PL, Feeny D, Burrows E, Furlong W, Stoskopf BL *et al.* Parental perspectives of the health status and health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls. *Pediatrics* 2000; 105 (3), 569-574.
4. Saigal S, Lambert M, Russ C, Hoult L. Self-esteem of adolescents who were born prematurely. *Pediatrics* 2002; 109 (3), 429-433.
5. Allin M, Rooney M, Cuddy M, Wyatt J, Walshe M, Rifkin L *et al.* Personality in young adults who are born preterm. *Pediatrics* 2006; 117 (2), 309-316.
6. Kajantie *et al.* Young adult with VLBW: leaving the Parental Home and Sexual Relationships-Helsinki Study of VLBW Adults. *Pediatrics* 2008; 122, e62-e72.
7. Blach, Lequien, Provasi. *L'enfant prématuré*, ARMAND COLLIN, 2003.
8. Anderson P, Doyle LW, the Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA* 2003; 289(24):3264-72.
9. Chapiesky ML, Evankovich KD. Behavioral effects of prematurity. *Seminars in Perinatology* 1997; 21 (3), 221-239.
10. Dahl LB, Kaarensen PI, Tunby J, Handegard BH, Kvernmo S, Ronning JA. Emotional, behavioral, social, and academic outcomes in adolescents born with very low birth weight. *Pediatrics* 2006; 118 (2), e449-59.
11. Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW, Callanan C. Cognition, academic progress, behaviour and self-concept at 14 years of very low birth weight children. *J Developmental Behav Pediat* 2001; 22, 11-18.

RÉFÉRENCES

12. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Olsson CA, Morley R. Prematurity at birth and adolescent depressive disorder. *Br J Psych* 2004; 184 (5), 446-447.
13. Tideman E *et al.* Longitudinal follow-up of children born preterm: Cognitive development at age 19. *Early Human Development* 2000; 58 (2), 81-90.
14. Cooke RW *et al.* Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Childhood* 2004; 89, 201-206
15. Elgen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal* 2002; 87 (2), F128-32.
16. Heard *et al.* *Sciences et santé. Unité mixte génétique et biologie du développement.* Institut Curie, CNRS UMR, 2012, 22-33.
17. Mc Gowan *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12, 342-348.
18. Heim C *et al.* The role of early adverse life events in the etiology of depression and PTSD. *Ann New York Acad Sci* 1997; 821, 194-207.
19. Borghini AM. *Les effets de la prématurité sur la parentalité.* Thèse Université de Genève, section Psychologie, 2007.
20. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics* 2002; 110 (1), 16-26.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Pr. Christian Debauche, Chef de Service, Service de néonatalogie, Cliniques universitaires Saint-Luc.

Correspondance

Dr. ISALINE KAHN

Université catholique de Louvain
Secteur des Sciences de la Santé
Étudiante en Master 4
E-mail : isaline.kahn@student.uclouvain.be

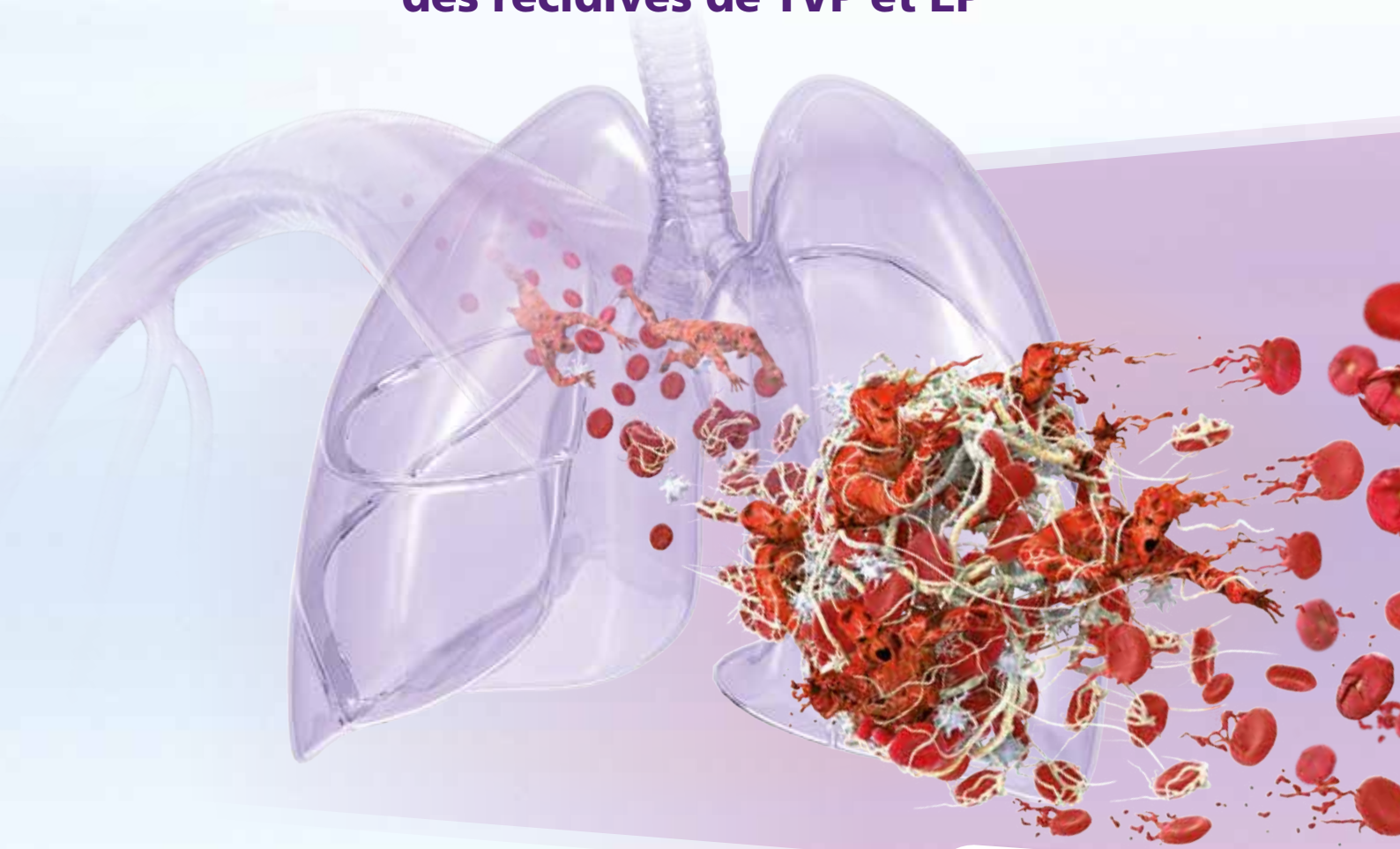
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

**Traitement de l'EP et prévention
des récurrences de TVP et EP²**



**Xarelto[®],
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



Traitement des TVP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une TVP aiguë²

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**



Traitement des EP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une EP aiguë²

CHERCHEZ LA PETITE BÊTE...

L. Pothen¹, M-L. Cambier¹, D. Peeters², A. Kozyreff³, C. Lefebvre¹, M. Lambert¹

La fièvre boutonneuse méditerranéenne, est une rickettsiose endémique en Afrique sub-saharienne, en Asie du sud et dans le pourtour méditerranéen. Nous décrivons ici deux cas rencontrés à quelques jours d'intervalle dans nos unités de médecine interne, avec pour l'un deux une manifestation ophtalmologique plus inhabituelle.

In search for the little beast ...

Mediterranean spotted fever is a rickettsial infection, endemic in sub-Saharan Africa, south Asia, and on the Mediterranean periphery. We herein report two cases, which were seen only a few days apart in our internal medicine units, with one of them bearing an uncommon ophthalmological presentation.

KEY WORDS

Mediterranean spotted fever, « tache noire », ophthalmological involvement

INTRODUCTION

La fièvre boutonneuse méditerranéenne, également connue sous le nom de fièvre boutonneuse de Marseille, appartient à la large famille des rickettsioses : infections bactériennes à cocco-bacilles intracellulaires, transmises par la morsure d'une tique ou d'une puce. La fièvre boutonneuse méditerranéenne est décrite pour la première fois en 1910 en Tunisie par Conor et Bruch (1). Il s'agit d'une infection à caractère saisonnier, endémique en Asie du sud, en Afrique sub-saharienne et, comme son nom l'indique, dans le pourtour méditerranéen. L'agent étiologique est *Rickettsia Conorii subsp conorii*. Elle est la rickettsiose la plus fréquente en Europe. La physiopathologie de l'infection est caractérisée par une invasion vasculaire, avec prolifération au sein de l'endothélium, occasionnant des lésions tissulaires et une nécrose, à l'origine d'une « vasculite infectieuse » (2-6). Nous décrivons ici le cas de deux patients atteints de cette infection, hospitalisés dans nos unités de médecine interne à quelques jours d'intervalle.

CAS CLINIQUES

Le premier patient est un homme de 42 ans d'origine marocaine, sans antécédents pertinents, qui consulte le service des urgences à la fin du mois d'août, en raison d'une pyrexie depuis dix jours. La fièvre est apparue alors qu'il séjournait au Maroc pour le ramadan. Elle a été rapidement suivie (après quarante huit heures) d'une éruption cutanée. Sur place, un traitement par prednisolone 60 mg et amoxicilline est débuté dans l'hypothèse d'une pharyngite, sans effet sur la fièvre ni sur l'éruption. À l'admission, la tension artérielle est de 124/87 mmHg et la fréquence cardiaque de 116 bpm. La température est mesurée à 38.3° C. L'examen cardiaque et pulmonaire est normal, de même que l'examen abdominal. On note une éruption maculeuse du tronc, des membres, y compris les paumes des mains, mais qui épargne le visage et les muqueuses (Figure 1). On observe également une lésion croûteuse de 1 cm de diamètre dans le pli du coude gauche, foncée. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. La biologie d'admission montre un syndrome inflammatoire (CRP à 6.8 mg/dl, pour une normale <1 mg/dl) avec hyperleucocytose neutrophile (GB 18890/mm³ dont 14640 neutrophiles) et une choléstase (phosphatase alcalines 178 UI/L, valeurs normales <50 UI/L, GGT 197 UI/L, VN <50 UI/L) avec des LDH élevés (397 UI/L, VN <248 UI/L). Le sédiment urinaire est normal. La radiographie thoracique montre une petite surcharge vasculaire sans évidence de foyer. Le lendemain de l'admission, une biopsie de la lésion croûteuse est effectuée pour culture



Figure 1 – rash maculo-papuleux sur le tronc chez le premier patient

et PCR (Polymerase Chain Reaction), et un traitement par doxycycline est instauré à la dose de 100 mg deux fois par jour. Le même jour, le patient développe une rougeur de l'œil gauche accompagnée de douleur, de photophobie et de larmoiement. L'examen ophtalmologique révèle une uvéite antérieure bilatérale et des infiltrats rétiens à l'œil gauche (Figure 2 a et b). Un traitement par corticoïde local est également initié. À l'examen ophtalmologique vingt-quatre heures plus tard, on note l'apparition d'hémorragies rétiennes aux deux yeux. La fluoangiographie met en évidence des signes de vasculite rétinienne sectorielle ainsi qu'une atteinte choroïdienne de façon bilatérale. L'angiographie au vert d'infra-rouge confirme l'atteinte choroïdienne bilatérale avec de multiples petites plages hypofluorescentes en périphérie. La défervescence est observée au deuxième jour de traitement, qui a été poursuivi au vu de l'atteinte ophtalmique pour un total de dix jours. La sérologie pour *Rickettsia conorii* revient positive à 1/1024 en IgG, de même que la PCR sur la biopsie cutanée.

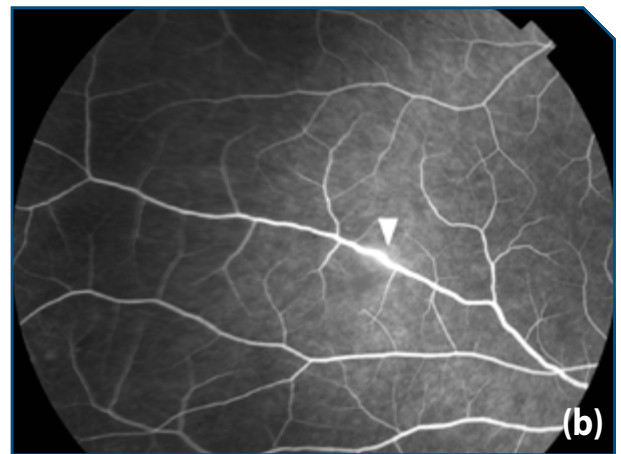


Figure 2 - aspect en angiographie au vert d'infra-rouge (a) permettant de visualiser la choroïde et les multiples plages hypofluorescentes (flèche noire). Fluangiographie (b) montrant une lésion de vasculite rétinienne (flèche blanche).

Le deuxième patient est un homme de 61 ans, d'origine marocaine, aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension et d'arthrose, qui consulte les urgences trois jours après le premier patient rapporté, pour de la fièvre depuis deux semaines. La fièvre est apparue alors qu'il séjournait au Maroc pour le ramadan. Celle-ci fut également rapidement suivie de l'apparition d'un rash cutané. À l'admission, la tension artérielle est de 101/47 mmHg et la température est mesurée à 38,0°C. L'état général est altéré. L'examen cardio-pulmonaire est sans particularité, de même que l'examen de l'abdomen. On note une éruption maculo-papuleuse palpable sur le tronc, les jambes et les membres supérieurs, incluant les paumes, avec une lésion croûteuse, noire, de 1 cm de diamètre au niveau du flanc gauche (Figure 3a et b). Le reste de l'examen clinique est sans particularité. La biologie d'admission montre un syndrome inflammatoire important (CRP à 17 mg/dl) sans hyperleucocytose, une thrombopénie à 91 000/mm³, une cytolyse (GOT 58 UI/L, VN <50UI/L, GPT 58 UI/L, VN <50 UI/L, LDH à 512 UI/L, VN < 242 UI/L) et une insuffisance rénale (créatinine 1.52 mg/dl, soit une filtration glomérulaire calculée à 50 ml/min selon MDRD). Le sédiment urinaire objective une hématurie microscopique (11 globules rouges par champ) avec plus de 80% de globules rouges dysmorphiques. La collecte urinaire met en évidence une protéinurie de 680 mg/24h. Il est examiné le lendemain de son admission par nos confrères dermatologues dans l'hypothèse d'une fièvre méditerranéenne. Après une biopsie de la lésion croûteuse pour culture et PCR, un traitement par doxycycline est instauré à la dose de 100 mg deux fois par jour. Au troisième jour d'hospitalisation, soit au deuxième jour de traitement antibiotique, le patient se plaint de dyspnée de grade NYHA II. L'auscultation pulmonaire est discrètement modifiée avec apparition de rares crépitations. Le scanner thoracique montre un syndrome bronchique avec adénomégalies médiastinales, ainsi qu'un petit foyer en verre dépoli en apical droit. La défervescence et la normalisation de la fonction rénale sont observées au troisième jour de traitement antibiotique, qui a été poursuivi



Figure 3 a et b - rash maculo-papuleux sur les jambes du deuxième patient (a) – « Tache noire » sur l'abdomen du deuxième patient (b)

trois jours supplémentaires. La sérologie pour *Rickettsia conorii* revient positive à 1/128 en IgG, de même que la PCR sur la biopsie cutanée.

DISCUSSION

Nous rapportons ici deux cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne, rencontrés dans nos unités de médecine interne à quelques jours d'intervalle, chez des patients marocains en séjour dans leur pays en période de ramadan. La chronologie de la présentation des cas souligne le caractère saisonnier de cette infection, lié à l'activité de son hôte, la tique canine, *Rhipicephalus sanguineus*, à la fois réservoir et vecteur, qui est la plus intense au printemps et en été. Après la morsure, l'incubation moyenne est d'une semaine (4 à 21 jours) et il est typique de trouver une escarre d'inoculation, ou « tache noire », dans près de trois quart des cas, à l'endroit de la morsure. Cette « tache noire » peut toutefois parfois passer inaperçue, en cas de morsure au niveau du cuir chevelu, ou de contamination conjonctivale. La fièvre est constante, accompagnée par un malaise général, et, après 3 à 5 jours, par un rash maculo-papuleux prédominant classiquement sur le tronc et aux extrémités, en ce compris les paumes des mains et la plante des pieds. L'éruption évolue ensuite sur le reste du corps et dure de dix à quinze jours, suivie d'une fine desquamation (2-6). Dans la plus part des cas, l'évolution est lentement favorable mais des formes plus sévères, avec atteinte neurologique et multi-systémique (rénale, cardiovasculaire, pulmonaire, hépatique,...) peuvent survenir. La mortalité est habituellement estimée entre 1 et 3%, mais dans certaines séries, notamment portugaises (7,8), celle-ci peut atteindre 20 à 30%. Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on retrouve l'âge avancé, la cirrhose, l'alcoolisme, un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase, la prescription d'un antibiotique inapproprié, un retard de traitement adéquat, le diabète, l'immunodépression, la déshydratation ou encore les vomissements (7). L'atteinte ophtalmique est plus rarement décrite (9-12). Dans la revue d'Agahan *et al.* (11) incluant sept patients, le symptôme principal est la baisse d'acuité visuelle ainsi qu'une vue trouble. L'examen ophtalmologique peut révéler une

grande variété d'atteintes: vasculite rétinienne, choroïdite, décollement de rétine, kératite, syndrome oculo-glandulaire (ou syndrome de Parinaud), (pan)uvéite, hémorragie du vitré, ou encore occlusion de la veine centrale de la rétine.

Le diagnostic de cette infection est avant tout clinique. La présence d'une élévation des LDH sériques, une thrombopénie et une cytolyse sont des indices biologiques orientant le clinicien. La sérologie sanguine ainsi que une PCR à partir d'un site de biopsie peuvent aider au diagnostic, mais au vu de la mortalité, ne doivent pas retarder l'initiation d'un traitement. L'antibiotique de choix chez l'adulte est la doxycycline, à raison de 200 mg par jour en deux prises, pour une durée d'une à deux semaines (2-6). Un traitement de plus courte durée, 3 jours après défervescence, peut également être proposé en cas d'atteinte moins sévère.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Un diagnostic de fièvre de Marseille ou fièvre boutonneuse méditerranéenne doit être évoqué face à une fièvre accompagnée d'un rash maculo-papuleux et d'une « tache noire » pathognomonique à l'endroit de la morsure par la tique, chez un patient de retour de zone endémique en période à risque (printemps et été). Des manifestations extra-cutanées ainsi qu'une atteinte ophtalmologique sont possibles. Le traitement antibiotique (doxycycline 200mg/j pendant 1 à 2 semaines) ne devrait pas être retardé par l'attente des résultats de la sérologie ou de la PCR.

RÉFÉRENCES

1. Conor A, Bruch A. A fever with skin rash in Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot* 1910; 3: 492-496.
2. Rovey C, Raoult D. Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 515-30.
3. Oteo J, Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis* 2012 5-6: 271-8.
4. Blanton LS. Rickettsial infections in the tropics and the traveller. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 435-40.
5. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T *et al.* Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 657-702.
6. Brouqui P, Parola P, Fournier P E, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *Immunol Med Microbiol* 2007 ; 49 : 2-12.
7. Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, Torgal J. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patient. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 990 : 285-294.
8. De Sousa R, França A, Nobrega S.D, Belo A, Amaro M, Abreu T *et al.* Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J. Infect. Dis* 2008; 198: 576-585.
9. Khairallah M, Yahia SB, Jelliti B, Ben Romdhane F, Loussaief C, Attia *et al.* Diagnostic value of ocular examination in Mediterranean spotted fever. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 suppl 2: 273-4.
10. Pinna A. Ocular manifestations of rickettsiosis: 1. Mediterranean spotted fever : laboratory analysis and case reports. *Int J Med Sci* 2009; 6: 126-7.
11. Agahan AL, Torres J, Fuentes-Paez G, Martinez-osorio, Orduna A, Calonge M. Intraocular inflammation as the main manifestation of *Rickettsia conorii* infection. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1401-7.
12. Beselga D, Campos A, Castro M, Mendes S, Capos J, Neves A *et al.* A rare case of retinal artery occlusion in the context of Mediterranean spotted fever. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 14; 5: 22-7.

AFFILIATIONS

- ¹Département de Médecine interne générale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
²Département de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc
³Département d'Ophtalmologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

NOTES

* P.L et M.L.C ont contribué de manière similaire à ce rapport de cas

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

Correspondance

Pr MICHEL LAMBERT

Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
10 Avenue Hippocrate
B-1200 Bruxelles, BELGIQUE
Téléphone: + 32 2764 10 49

Adresse e-mail: michel.lambert@uclouvain.be

LES LEÇONS MÉDICALES DE LA GRANDE GUERRE

R. Vanwijck*, R. Reding**

The following lessons may be drawn from the First World War

Immediate debridement of war wounds was mandatory to reduce the incidence of infections and mainly of gaseous gangrene.

Surgery gained from the progresses of general and regional anesthesia, blood transfusions, antisepsis and from the birth of reconstructive surgery of the wounded faces.

Nurses played also an important role at the « Hôpital de l'Océan » which became famous for its therapeutic and research advances.

KEY WORDS

14-18 war, infections, surgery, anesthesia, transfusion, radiology, nurses

De la guerre 14-18, on peut tirer quelques leçons médicales.

Le parage chirurgical immédiat des plaies de guerre fût imposé sur le front belge car les délabrements tissulaires étaient majeurs, responsables de diverses infections et de la redoutable gangrène gazeuse.

La chirurgie de cette guerre a bénéficié des progrès de l'anesthésie générale et régionale, des transfusions sanguines et de l'avènement de la chirurgie réparatrice des « gueules cassées ».

Les infirmières ont joué un rôle déterminant notamment à l'Hôpital de l'Océan qui devint un hôpital reconnu pour ses avancées thérapeutiques et de recherches.

INTRODUCTION

La guerre 14-18 fut une guerre absurde, une « putain de guerre » (2) : personne n'était préparé à la violence des combats et à la puissance de feu de l'armée allemande.

Dans les écoles militaires d'avant-guerre, on enseignait les résultats des interventions chirurgicales pratiquées lors de la guerre franco-allemande de 1870 et les jeunes médecins militaires recevaient le message suivant de leurs supérieurs : « En chirurgie de guerre moins on fait, mieux on fait. » (3)

La première guerre mondiale marque un véritable franchissement de seuil dans la brutalité face au corps des combattants. On touche ici au cœur de la violence guerrière : les projectiles dilacèrent les corps, broient les membres, détruisent les visages.

Il fallut plusieurs mois aux médecins militaires du front pour convaincre leurs supérieurs de l'arrière de la violence des combats et de leur difficulté à gérer l'afflux de blessés graves.

L'assassinat de Sarajevo ne fut jamais qu'un prétexte pour le Kaiser Guillaume de tenter de conquérir l'Europe avec une puissance guerrière effroyable. Aucun des peuples des fronts de l'Ouest et de l'Est n'était préparé militairement ni médicalement à de telles attaques.

L'inondation de la plaine de l'Yser par les militaires belges et le batelier Henri Geeraert créa une immense étendue d'eau. Devant la montée des eaux, les troupes allemandes durent reculer. L'inondation créa ainsi un no man's land, isolant Le Westhoek qui restera le dernier réduit des Belges pendant quatre ans ; il ne comportait pas d'établissement hospitalier et tous les blessés devaient être évacués par trains sanitaires vers Dunkerque et Calais.

L'ouverture de l'Ambulance de l'Océan à La Panne en décembre 1914 va permettre de prendre en charge les blessés beaucoup plus rapidement (figure 1) (4).

« On est puceau de l'horreur
comme on est puceau
de la volupté »

(1) Louis Ferdinand Céline



Figure 1. L'hôpital de l'Océan : **a.** l'Hôtel de l'Océan avant la guerre 14-18. **b.** Vue aérienne des pavillons de l'hôpital de l'Océan



Cet hôpital créé par Antoine Depage (figure 2) et son épouse avec le soutien inconditionnel du Roi Albert et de la Reine Elisabeth a permis de soigner des milliers de blessés.

Grâce à la compétence des médecins belges et étrangers, des progrès médicaux essentiels ont vu le jour dans cet établissement.

Sans vouloir minimiser l'horreur de cette guerre qui a tué des centaines de milliers d'hommes du monde entier, brisé des familles, nous voudrions décrire les leçons médicales positives qui peuvent en être tirées. La Grande Guerre fut en effet, maigre consolation, pourvoyeuse d'un grand bond en avant pour la médecine (5).

On peut aussi se poser la question : **faut-il un conflit armé pour faire progresser la médecine ?**

Antoine Depage présenta en 1914 à New York, son expérience de la première guerre balkanique de 1912 et exposa que le sort des blessés dépendait avant tout des premiers soins apportés sur le front même des combats, propos qui interpellèrent plus d'un congressiste (6).

En 1914, les mitrailleuses et les canons allemands entraînaient des plaies majeures incrustées de terre, de lambeaux d'étoffe arrachés aux vêtements, images semblables à celles observées un siècle auparavant sur les champs de bataille de l'Empire où Dominique-Jean Larrey se vit confier par Bonaparte l'organisation du Service de Santé de l'armée d'Italie, puis de l'armée d'Egypte. Larrey non seulement eut le mérite d'organiser les ambulances chirurgicales volantes qui, opérant près de la ligne de feu, rendirent de précieux services et notamment pour la prévention des infections mortelles.



Figure 2. Antoine Depage

De plus, Larrey pratiquait communément sur le champ de bataille des opérations importantes, telles des amputations...sans anesthésie ! Les opérés étaient généralement saturés d'opium ou d'alcool (7).

Il fallut attendre les premiers mois de l'année 1915, pour que contrairement à l'expérience acquise, les médecins militaires gradés admettent que toute blessure par projectile de guerre implique nécessairement l'inoculation de microbes pathogènes dans la profondeur des tissus.

Georges Debaisieux (figure 3), chirurgien de l'hôpital de l'Océan, décrit l'importance de ce qu'il nomme «le débridement préventif» : toute plaie causée par un projectile explosif (balle, obus, shrapnell, grenade,...) doit être débridée dans le plus bref délai, afin de prévenir l'infection (8).



Figure 3. Georges Debaisieux

Cent ans plus tard, cet article n'a pas une ride.

L'ANALGÉSIE ET L'ANESTHÉSIE

Pour l'analgésie, on disposait uniquement de la morphine et la codéine.

En effet, la firme allemande Bayer déposa avant la guerre, le brevet de la fabrication industrielle de l'Aspirine® ; elle en détenait dès lors le monopole. Les troupes alliées en manquèrent cruellement dans les tranchées humides de l'Yser, de la Somme où régnaient les fièvres, puis en 1918 lors de la grippe espagnole qui tua plus de soldats affaiblis que les armes. Une des clauses du traité de Versailles en 1919 qui clôt la guerre, impose aux Allemands de verser dans le domaine public, le brevet de la fabrication de l'Aspirine® (9).

L'avènement de l'anesthésie générale fût déterminante; l'ère des interventions brutales et précipitées, nécessitées par l'état de veille des opérés fut à jamais révolue.

Au début du conflit, pour supprimer la douleur au cours des opérations chirurgicales, on s'en tint à l'anesthésie générale par inhalation de protoxyde d'azote, d'éther ou de chloroforme.

La proportion des accidents mortels due à l'anesthésie par inhalation était élevée car les soldats étaient en état de « shock » ou souffraient d'infections respiratoires. Beaucoup de soldats étaient de grands fumeurs. Ils étaient souvent nerveux, notamment s'ils souffraient du « shell shock » (troubles psychologiques majeurs créés par les bombardements) (10).

Pour remédier à ce taux de complications, on eut recours à l'emploi de corps volatils plus anodins, associés à la morphine et la scopolamine, comme le chlorure d'éthyle, soit pur, soit associé, administré par une compresse imprégnée de chloroforme des masques de Schimmelbusch ou d'autres.

L'anesthésie locale à base de dérivés de cocaïne et notamment la novocaïne associée à l'adrénaline fut également de plus en plus utilisée.

Le Dr Cushing, neurochirurgien américain, attaché en 1917 aux Forces expéditionnaires britanniques en France, introduisit la notion « d'anesthésie régionale » par infiltration des plaies par la procaine ; il préférait ce type d'anesthésie pour le traitement des traumatismes crâniens parce qu'il évitait les complications de l'anesthésie générale qui induit une vasodilatation cérébrale et une hypotension (11).

Les chirurgiens thoraciques préféraient également l'anesthésie locale combinée au protoxyde d'azote et à l'oxygène ; ils estimaient que le chloroforme et l'éther induisaient des saignements importants.

Au cours de la guerre, la rachianesthésie par stovaïne et procaine devint de plus en plus populaire et ce mode d'anesthésie reste de nos jours largement utilisé.

Les anesthésies par les masques de Schimmelbusch ou autres imposaient aux chirurgiens des contraintes car ils ne pouvaient jamais travailler en continuité pour la réparation des « gueules cassées » dans la sphère oro-nasale.

Face à ces empêchements, les praticiens imaginèrent d'introduire un tube dans la trachée et d'insuffler rythmiquement à la main ou grâce à un respirateur, un mélange air-éther ou du chloroforme. L'intubation endo-trachéale était née.

INFECTIONS

Très impressionné par les découvertes pastoriennes sur les fermentations, Lister, chirurgien anglais, eut la claire vision

des applications auxquelles les travaux de l'illustre savant français pouvaient conduire. Frappé par le nombre élevé de décès consécutifs aux amputations, il acquit la conviction que la suppuration des plaies était causée par la pullulation des germes apportés par l'air au niveau des tissus traumatisés ; il conseilla de détruire les germes par l'application d'une solution antiseptique: l'eau phéniquée, efficace mais caustique. L'antisepsie dite « méthode listérienne » devait bientôt se généraliser.

Mais les chirurgiens remarquèrent cependant que si la méthode listérienne donnait des résultats encourageants dans la chirurgie des membres, elle s'avérait moins efficace en chirurgie abdominale.

Dès 1875, Pasteur confirma les principes de l'asepsie de Semmelweiss : « Si j'avais l'honneur d'être chirurgien, écrivait-il, après m'être lavé les mains et les avoir exposées à un flambage rapide, je n'utiliserais que de la charpie, des bandelettes, des éponges préalablement exposées à une température de 130° et je n'emploierais jamais qu'une eau qui ait été portée à une température de 110° » (12). Dès 1890, l'asepsie fut enfin acceptée.

Au début du conflit, beaucoup de soldats moururent de tétanos, dû au *Clostridium tetani*, germe gram positif, sporulant, anaérobie dont les spores sont souvent retrouvés dans la terre et les fèces animales. Les soldats mourraient dans des souffrances atroces dues à la neurotoxine tétanique.

Le serum anti-tétanique découvert en 1893 fut rapidement disponible et injecté à une grande majorité des soldats avec des rappels réguliers.

Hélas, le vaccin anti-tétanique fut seulement découvert en 1924 ; 10 ans trop tard...

Un serum anti-diphthérique était également injecté aux soldats.

En 1914, on disposait du vaccin contre la fièvre typhoïde causée par les bactéries de type *Salmonella* pour contrôler « le péril fécal de la diarrhée des tranchées ».

Une autre complication majeure était la gangrène gazeuse, infection microbienne à *Clostridium perfringens* de type A.

Cette bactérie anaérobie comme celle du tétanos, se trouve dans les couches superficielles du sol et produit des gaz au sein des tissus souillés par la boue et par les débris de vêtements ; un emphysème sous-cutané est palpé, la pression du membre fait apparaître des bulles d'air et fait sourdre du pus.

Cette infection est foudroyante et emporte le malade si le membre n'est pas amputé en urgence ou la plaie largement parée.

Beaucoup de soldats blessés retrouvés plusieurs heures voire plusieurs jours sur le champ de bataille décédèrent

de gangrène gazeuse, car l'amputation ou le parage furent trop tardifs. Cette pathologie rare est toujours aussi grave de nos jours, bien que nous disposions des antibiotiques et de l'oxygénothérapie hyperbare.

Les médecins bactériologistes engagés sur le front au début de la guerre réalisèrent rapidement que le premier défi qu'ils avaient à relever était la lutte contre la gangrène gazeuse et d'autres infections.

L'équipe française du docteur Alexis Carrel, installée à Compiègne, compta parmi ses membres le célèbre chimiste anglais Henry Dakin.

Après avoir essayé plus de 200 substances antiseptiques, ils choisirent finalement l'hypochlorite de soude : *le liquide Dakin-Carrel*, toujours prescrit de nos jours (13).

Pour maintenir la plaie en contact continu avec l'antiseptique, à partir d'un flacon surélevé, la solution se répartissait grâce à des peignes en verre à plusieurs branches, dans des petits tubes en caoutchouc perforés en pomme d'arrosoir qu'on plaçait dans la plaie laquelle était ainsi constamment irriguée. Ce système demandait des soins infirmiers rapprochés (8) et réduisit fortement le taux de gangrènes gazeuses (figure 4). Les progrès du traitement par les irrigations du liquide de Dakin-Carrel étaient contrôlés par l'analyse bactériologique des blessures. Le laboratoire de l'hôpital de l'Océan produisait « une courbe microbienne » (figure 5) qui permettait de suivre l'importance de la contamination des plaies. Dès la stérilisation obtenue, la plaie pouvait être fermée soit par suture secondaire, soit à l'aide de greffes de peau ou lambeaux (mobilisation des tissus locaux).

La peau autour des plaies était protégée par un tulle vaseliné.

En 1895, au Grand Café de Paris, Auguste et Louis Lumière projetèrent le premier film au monde.

Auguste, non médecin, fut un pionnier de la cicatrisation et publia plusieurs ouvrages sur le sujet (14).



Figure 4. Irrigation des plaies par le liquide de Dakin-Carrel

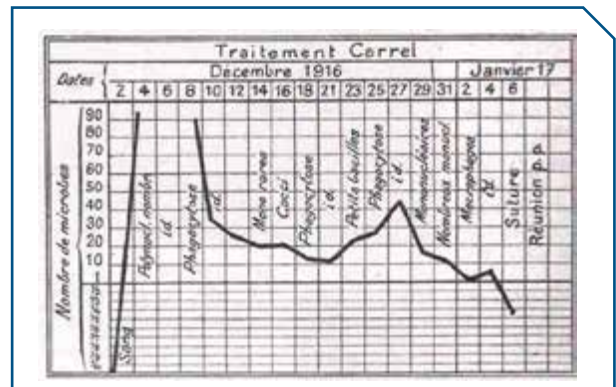


Figure 5. Courbe microbienne réalisée dans le laboratoire de bactériologie de l'hôpital de l'Océan

En 1915, ému par l'odeur fétide des pansements purulents et par la douleur lors de l'ablation des pansements desséchés, incrustés dans les plaies des soldats hospitalisés, il eut l'idée de créer un pansement révolutionnaire stérile fait d'un tulle en soie huilée recouverte de dextrine inventé par Lister et imprégnée de baume du Pérou (figure 6). Utilisé pendant près d'un siècle, *le tulle gras Lumière* fût retiré du marché il y a quelques années car le baume du Pérou engendrait des eczémata majeurs autour des plaies.

Il est remplacé de nos jours par un tulle imprégné de vaseline neutre ou siliconé.

LES GUEULES CASSÉES

Comment expliquer que, sur les 3 millions d'Alliés blessés au cours de la guerre, 500.000 l'aient été au visage ? *Les gueules cassées*

Les analystes militaires mettent en avant deux raisons majeures : d'une part, l'extraordinaire développement tout au long du conflit de la puissance de feu des belligérants et d'autre part, la longue stabilisation d'un front qui va prendre le nom de « guerre des tranchées ». Dans celles-ci, la tête est la partie la plus exposée, souvent même la seule



Figure 6. Les différents conditionnements du tulle gras Lumière

vulnérable, non seulement lors des tirs d'artillerie, mais par les tireurs au fusil du camp adverse :

« Masques tragiques sculptés par la fureur des canons » (15).

Parmi les complications des blessures de la face, on relèvera : les pertes de substances cutanées, osseuses, cartilagineuses les pseudarthroses, les constrictions des mâchoires, les infections, les paralysies faciales, les fistules salivaires, les cals vicieux, les cicatrisations défectueuses et vicieuses, la cécité.

La correction de ces complications a été possible grâce aux progrès de la chirurgie réparatrice et de la chirurgie maxillo-faciale.

Ces deux spécialités sont nées et se sont développées grâce à la créativité et l'habileté de nombreux chirurgiens dont Hippolyte Morestin en France qui fut emporté par la grippe espagnole, Sir Harold Gillies au Royaume-Uni, et Sir Mac Indoe en Australie. Tant de soldats de l'Empire Britannique ont en effet payé un lourd tribut à cette guerre notamment lors de la bataille de la Somme dès 1916.

Les greffes cutanées, osseuses, ostéopériostiques, graisseuses vont devenir la base de toute la chirurgie de reconstruction et de réparation des blessures de guerre et particulièrement des lésions du visage.

Le progrès chirurgical le plus important fut le développement des autoplasties qui consiste à glisser, déplacer un élément organique cutané, appelé *lambeau* pour le placer sur une blessure voisine qui a subi des pertes de substance cutanée ou muqueuses (figure 7) (16).

Léon Dufourmental décrira un lambeau technique pour reconstruire le menton à partir du cuir chevelu (figure 8) (16). Ce lambeau était très fiable et permettait au blessé de laisser pousser ses cheveux et ainsi de créer un barbe qui atténuait le préjudice esthétique.

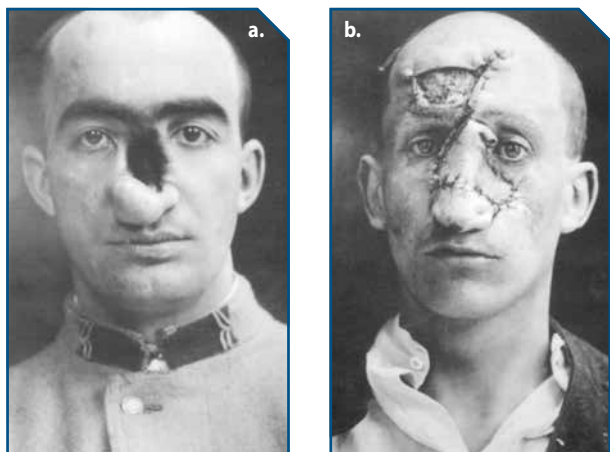


Figure 7. Description de la technique du lambeau frontal
a. Perte complète de la racine du nez
b. Reconstruction de la racine du nez par lambeau frontal

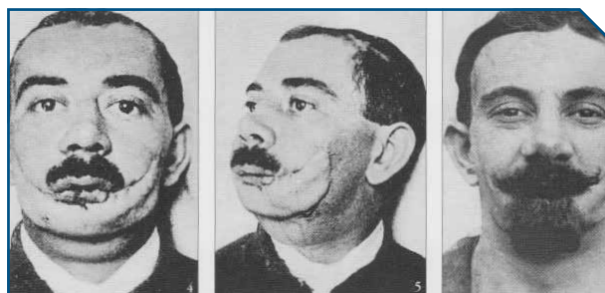


Figure 8. Lambeau de Dufourmental : reconstruction du menton par un lambeau de scalp

Lorsque la chirurgie s'est avérée impuissante à réparer telle ou telle mutilation, les prothèses définitives interviennent au terme du traitement chirurgical.

Elles servent à corriger des destructions, à dissimuler les cicatrices et à remplacer les organes manquants. Elles ont un but strictement esthétique. Ces pièces remarquables ont l'art de cacher, de masquer les destructions. Façonnées principalement en vulcanite et en métal léger, elles imitent le nez, les joues, les lèvres, les oreilles, les mâchoires, les paupières et même les yeux.

Elles n'ont qu'un but : aider la « gueule cassée » à dissimuler l'horreur de son délabrement non seulement aux autres, mais aussi à lui-même. Toutefois les prothèses définitives n'étaient pas toujours supportées par les grands blessés faciaux.

D'AUTRES PROGRÈS MÉDICAUX

Les groupes sanguins (A-B-O) furent découverts par l'autrichien Karl Landsteiner en comparant le sang de différents sujets.

La première transfusion sanguine par poche fut réussie par Albert Hustin en 1916, qui en ajoutant du citrate de soude permit de retarder la coagulation du sang.

Les premières « vraies » transfusions à grande échelle eurent lieu à l'Ambulance de l'Océan (17).

Les compatibilités n'étaient pas encore parfaitement affinées avec toujours un risque d'accident transfusionnel.

Des services de radiologie furent établis rapidement dans les hôpitaux de l'arrière.

Ils furent d'une grande utilité pour le diagnostic, la réduction des fractures mais surtout pour le repérage et l'extraction des projectiles dont certains grâce à des aimants.

De nombreux radiologues ont malheureusement développé des radiodermites extrêmes des mains suite aux expositions trop prolongées aux Rx.

En France, Marie Curie déploiera une grande énergie dans l'organisation du premier service de radiologie mobile, avec l'appui du service de santé des armées.

Directrice du laboratoire de physique de l'Institut du radium, déserté pour cause de mobilisation, elle réquisitionne dans les laboratoires parisiens des appareils à rayons X et en équipe une vingtaine de véhicules légers, les « *Petites Curie* », cédées par des familles fortunées (18).

Ces véhicules permettront d'aller radiographier plus avant sur le front ; les radiologues belges en disposèrent également.

Plus d'un million d'examen radiologiques seront réalisés pendant la guerre, évitant ainsi des complications (extractions de projectiles, réductions de fracture), sauvant ainsi la vie de milliers d'hommes.

LES ANGES BLANCS

Comme les médecins, le personnel paramédical était non préparé à la violence des premiers combats.

Les brancardiers firent preuve de beaucoup d'ingéniosité pour aider les blessés et les évacuer vers l'arrière (19).

Les infirmières, les *anges blancs*, étaient également trop peu nombreuses et de formation précaire tant en Belgique qu'en France.

Antoine Depage créa la première école d'infirmières à Bruxelles en 1905. Il en confia la direction à Edith Cavell, d'origine britannique.

Pendant l'occupation allemande, elle soigna dans sa clinique de Bruxelles plusieurs soldats anglais blessés lors des combats de Namur et de Mons ; une fois guéris, elle les faisait fuir vers l'Angleterre via les Pays-Bas.

Elle fut trahie et, après un procès sommaire, exécutée le 15 juillet 1915. De nombreuses infirmières de son école rejoignirent l'Ambulance et les hôpitaux de l'avant sur le front de l'Yser.

L'Ange Blanc, emblématique de l'hôpital de l'Ambulance, fût incontestablement notre Reine Elisabeth était régulièrement en salles d'hospitalisation et d'opération (figure 9)



Figure 9. La Reine Elisabeth en salle d'opération à l'hôpital de l'Océan. Tableau de Fernand Allard-Lolivier

mais également sur les champs de bataille où elle partait, contre l'avis de son époux, en ambulance sur les routes défoncées pour soigner, écouter, soulager les blessés dans leurs ultimes souffrances.

Faut-il un conflit armé pour faire progresser la médecine ?

Notre réponse sera nuancée.

Il est évident que les situations extrêmes suscitent des réactions positives et négatives à tous les niveaux de la hiérarchie militaire.

Par contre, ce conflit absurde, d'une brutalité extrême a tué des centaines de milliers de jeunes hommes, brisé des familles dans le monde entier. La grippe espagnole en a emporté tout autant en 1918.

Cette « putain de guerre » a aussi entraîné des troubles psychologiques majeurs chez les rescapés et des préjudices esthétiques sévères chez les « gueules cassées » qui, les uns comme les autres, ne pouvaient se réinsérer dans une vie sociale normale.

La médecine moderne a incontestablement bénéficié des découvertes, initiatives et enseignements des médecins et infirmières de la Grande Guerre. Cependant, en terminant cette revue, une profonde tristesse nous envahi.

RÉFÉRENCES

1. Céline LF. *Voyage au bout de la nuit*. Denoel et Steele. Paris 1936, 623 pages.
2. Tardy J, Verney JP. *Putain de guerre*. Casterman. Paris 2008.
3. Delaporte S. Médecine et blessures de guerre. In : *Encyclopédie de la Grande Guerre*. 347-355. Bayard. Paris 2004. 1343 pages
4. Reding R. *Hôpital de l'Océan*. La Panne 1914-1919. Jourdan 2014. 239 pages.
5. Loodts P, Masson Loodts I. *La Grande guerre des soignants : Médecins, infirmiers et brancardiers de 1914-1918*. Memogrammes : Les éditions de la mémoire. Collection Arès. Bruxelles 2008. 575 pages.
6. Helling TS, Daon E. *The Great War. Antoine Depage and the resurgence of debridement*. *Ann Surg* 1998; 228 (2) :173-181.
7. Mullié C. *Biographie des célébrités militaires des armées de terre et de mer de 1789 à 1850*. Poignavant et Compagnie. Paris 1852.
8. Debaisieux G. *Considérations générales sur le traitement des plaies de guerre*. Ambulance de « L'Océan » La Panne. Reprints from the collection of the University of Michigan Library : 2011 ; 65-84
9. Fuster V, Sweeny JM. « Aspirin ». *A historical and contemporary therapeutic overview*. *Circulation* 2011; 123 :768-778.
10. Meyers CS. *A contribution of the study of the shell shock*. *Lancet* 1915 ; 316-320.
11. Starling PH. « The case of Edward Revere Osler ». *J Royal Army Med Corps* 2003; 149(1) : 27-29.
12. Pasteur. *Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère*. Examen de la doctrine des générations spontanées. Compte-rendu de l'Académie des Sciences L, 1860, p248
13. Cornwell P, Arnold-Long M, Barcs MF, Vamado J. « The use of Dakin's solution in chronic wounds : a clinical perspective case series ». *J wound Ostomy Continence Nursing* 2010 ; 37 :94-104.
14. Lumière A. *Les lois de la cicatrisation cutanée*. Gaston Doin. Paris 1922. 119 pages.
15. Monestier M. *Les Gueules Cassées*. Le Cherche Midi. Paris 2009. 252 pages.
16. Dufourmentel L. *Chirurgie réparatrice des téguments et des formes*. Masson. Paris. 1922. 175 pages.
17. Govaerts P, Zunz E. *Effet de la transfusion sanguine dans divers états de collapsus circulatoire*. Ambulance de « l'Océan » La Panne. Reprints from the collection of the University of Michigan Library : 2011 ; 445-474.
18. Ferrandis JJ, Ségal A. *L'essor de la radiologie osseuse pendant la guerre de 14-18*. Rhumatologie pratique. Chapitre 3. 2009.
19. Binet L. *Le guide du médecin aux tranchées*. Chirurgie, Médecine et Hygiène pratiques. Doin et fils. Paris 1916. 94 pages.

AFFILIATIONS

* Pr (èm) Romain Vanwijck, Service de chirurgie plastique –Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles .

Correspondance

Pr. RAYMOND REDING
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de chirurgie et transplantation pédiatrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : raymond.reding@uclouvain.be

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-clefs et « key words »** et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms 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 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.

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 30)** 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 author or authors' first-name initials 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, 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.

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 30) 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: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

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

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

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

TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®] ***PLUS***

COVERSYL[®]

Preterax[®]



daflon[®] 500

MICRONISÉ

Prix public (= à charge du patient)

120 comprimés : 35,98 €

90 comprimés : 30,72 €

60 comprimés : 22,75 €

30 comprimés : 14,23 €

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE DE RÉFÉRENCE¹ POUR UN TRAITEMENT EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie Maladie veineuse : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. Maladie hémorroïdaire : crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours traitement de fond : 2 comprimés par jour. Mode d'administration Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Tableau des effets indésirables Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) ; rare (≥1/10,000 à <1/1,000) ; très rare (<1/10,000) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système nerveux : rare : vertiges, céphalées, malaise. Affections gastro-intestinales : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

via le système national de déclaration : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fag-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : -au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, -au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. - **Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. - **Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. - **Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières sur l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014