



# REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol.  
44

**2**

MARS -  
AVRIL

2023

Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain ..... 96

La violence sexuelle vécue au cours de l'enfance : définitions, prévalence et problématique. Synthèse ..... 106

Les vaccins à ARN au-delà de la pandémie ..... 148

Acarizax et la place de la désensibilisation allergénique dans l'asthme associé à la rhinite ..... 150

Echos du Réseau..... 162

**ULB**

**A M**  
**U B**



# SOMMAIRE

## ÉDITORIAUX

### De la mauvaise utilisation des médicaments...

BERGHMANS T. ....92

### La sage-femme/infirmière légiste au sein du Centre de Prise en Charge des Violences Sexuelles

VAN VAERENBERGH C. ....93

## ARTICLES DE SYNTHÈSE

### Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain *Pregabalin misuse in French speaking Belgium: quantitative surveys*

RICHELLE L. et HOGGE M. .... 96

### La violence sexuelle vécue au cours de l'enfance : définitions, prévalence et problématique. Synthèse

*Childhood sexual abuse: definitions, prevalence and issues. Synthesis*

THOMAS P. .... 106

### Les protéines liant les odeurs, les protéines chimiosensorielles et les protéines Niemann-Pick type C2 des insectes contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19 : transport et dégradation des lipides de la capsid virale *Insect OBPs, CSPs and NPC2s for control of SARS-CoV-2 and COVID-19: transport/degradation of viral capsid lipids*

PICIMBON J.-F. .... 111

## CAS CLINIQUES

### Déficit sévère en thiamine récidivant suite à une chirurgie bariatrique chez la femme enceinte

*Recurrent severe thiamine deficiency following bariatric surgery in pregnant women*

SAFRAOUI S., BRENEZ C., DE RAEDT S., VANDEMEULEBROUCKE E., DECOCHEZ K., LEFÈVRE G., DERISBOURG S., DAELEMANS C. et VERCOUTERE A. .... 123

### Diabète de type I de novo sur Pembrolizumab

*Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus*

GEELHAND M., COUSSEMENT G., BRANDÃO M. et MEERT A.-P. .... 127

### Luxation de l'articulation temporo-mandibulaire due à une dystonie aiguë induite par un neuroleptique : rapport de cas

*Temporomandibular joint dislocation due to neuroleptic-induced acute dystonia: case report*

ECHATER S., HASNAOUI M., SAADI I., ONEIB B. et ELGHAZOUANI F. .... 130

### Dissection aortique de type Stanford-A, diagnostiquée par l'ischémie aiguë d'un membre inférieur

*Stanford-A aortic dissection, diagnosed with acute lower limb ischaemia*

BEAUPREZ M., LHOIR M. et GUÉRISSE F. .... 134

### Présentation inhabituelle d'un sarcome histiocytaire

*Unusual presentation of histiocytic sarcoma*

BENMOUSSA A., MOUFID N., KHOUBILA N., CHERKAOUI S., LMCHAHEB M., QACHOUH M., RACHID M. et MADANI A. .... 134

# REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol. 44

2

MARS-AVRIL  
2023

## COMITÉ DE RÉDACTION

**Rédacteur en Chef :** Thierry Berghmans

**Rédactrice en Chef Adjointe :** Anne Peretz

**Rédacteurs Adjoints :** Apostolos Agrafiotis, Ruben Casado Arroyo, Bogdan Grigoriu, Matthieu Hein, Nadine Kacelenbogen, Stefano Malinverni, Luigi Moretti, Julie Navez et Paolo Simoni

*Avec la collaboration de Valérie Durieux, spécialiste de l'information documentaire en Sciences de la Santé - ULB et Elise Dubuisson, Content Manager*

## COMITÉ DE GESTION

Thierry Berghmans, Jean-Christophe Cavenaile, Pierre Mols, Sandrine Paquay, Anne Peretz, Didier Piquard & Thierry Préseau

## SECRÉTARIAT

Elena Kremer

AMUB - Revue Médicale de Bruxelles  
Route de Lennik 808/612 - 1070 Bruxelles  
Tél. : 02 555 60 99 - Fax : 02 555 61 17

E-mail : elena.kremer@amub-ulg.be  
Site AMUB : [www.amub-ulg.be](http://www.amub-ulg.be)

La *Revue Médicale de Bruxelles*, Nouvelle Série est née de la fusion de la Revue Médicale de Bruxelles, fondée en 1945, et de Bruxelles Médical, fondé en 1921. Elle est publiée par l'Association des Médecins anciens étudiants de l'Université libre de Bruxelles (AMUB)

© 2022 by Revue Médicale de Bruxelles.  
Tous droits de traduction et de reproduction réservés pour tous pays.

## EDITEUR RESPONSABLE

Sandrine Paquay

Route de Lennik 808/612 - 1070 Bruxelles

Le contenu des articles et des éditoriaux signés engage la responsabilité exclusive des auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'Éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques et thérapeutiques proposées. **Sauf mention contraire, les textes publiés sont indemnes de conflits d'intérêt.**

## REGIE PUBLICITAIRE

Sandrine Paquay

Tél. : 02 555 60 62

E-mail : [info@amub-ulg.be](mailto:info@amub-ulg.be)

## IMPRESSION

ExcellencePrint - Stavelot  
Imprimé sur



## INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

<http://www.amub-ulg.be>

SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER #RevMedBru  
INSTAGRAM et FACEBOOK @amubruelles

ISSN version imprimée : 0035-3639  
ISSN version numérique : 2795-8558

**Quand ça ne tourne pas rond aux urgences : à propos d'un cas**  
*When acute dizziness turns doctors' head in the Emergency*

*Department: about a case*

VAN OVERSTRAETEN C. et CLIGNEZ G. .... 140

## ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

**Le Nucala® (Mépôlizumab) inhibiteur de l'interleukine 5 dans le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite**  
*Nucala® (Mépôlizumab), Interleukin 5 inhibitor as a treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*

COUSSEMENT G. et ROUFOSSE F. .... 144

**Les vaccins à ARN au-delà de la pandémie**  
*RNA vaccines beyond the pandemic*

GOLDMAN M. .... 148

**Acarizax et la place de la désensibilisation allergénique dans l'asthme associé à la rhinite**

*Acarizax and the place of allergen desensitisation in asthma associated with rhinitis*

MICHEL O. .... 150

## LU POUR VOUS

**La Médecine d'après les leçons du Covid-19**

GOLDMAN M. .... 153

## FORMATION CONTINUE

**Compte-rendu du 42e Congrès ISICEM**

*(International Symposium On Intensive Care & Emergency Medicine)*

TACCONE F.S. et VINCENT J.-L. .... 154

## HISTOIRE DE LA MÉDECINE

**Hermann Joris (1875-1910), découvreur de la neurosécrétion hypophysaire**

*Hermann Joris (1875-1910), discoverer of the pituitary gland's neurosecretion*

LOURYAN S. .... 159

## ÉCHOS DU RÉSEAU

### CAHIERS DE LA FACULTÉ

**Les « banquets de dissection »**

LOURYAN S. .... 163

### ARTICLE D'OPINION

**Une autre psychiatrie**

OWIECZKA J. .... 166

### IN MEMORIAM

**Hommage au Pr Jacques Tits (1930-2021)**

MICHEL C. .... 168

**Hommage au Pr Jacques-Emile Dumont (1931-2023)**

VASSART G. .... 169

**Hommage au Pr Marc Vainsel (1938-2023)**

LEVY J. .... 171

**Hommage au Pr Etienne Brachet (1935-2022)**

LOURYAN S. .... 173

**AGENDA & ACTUALITES** ..... 174



**NOUVEAUTÉ : RETROUVEZ NOS 3 ARTICLES ACCRÉDITÉS PAR L'INAMI EN PAGES 106, 144 ET 150 DE CE NUMÉRO (0,5 CP MINIMUM PAR LECTURE D'ARTICLE)**

## De la mauvaise utilisation des médicaments...

---

En tant que praticiens de l'art de guérir, il nous revient d'utiliser la pharmacopée disponible à bon escient. Avant de pouvoir disposer du médicament en clinique, de nombreux tests et obstacles jalonnent le parcours du développement du produit. Au-delà des tests en laboratoire, *in vitro* et *ex vivo*, un médicament doit passer par de multiples essais thérapeutiques (phases I-II-III) afin de confirmer son profil de toxicité et son efficacité dans l'indication retenue. Les critères d'inclusion dans ces études sont particulièrement stricts. Ainsi, les populations testées ne sont-elles qu'un reflet partiel des patients que nous voyons sur le terrain et auxquels nous allons prescrire des molécules dont certaines peuvent présenter un risque certain pour la santé. Il convient non seulement d'évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament sur base des résultats des essais thérapeutiques, de connaître les limites et les biais potentiels de ces mêmes études, mais aussi de déterminer si les résultats obtenus peuvent être applicables au patient individuel. En pratique, le patient aurait-il pu être inclus dans l'étude et se trouver-t-il dans les mêmes conditions que celles de l'essai ? Au-delà de cette situation, nous extrapolons les données des études à une population différente avec tous les risques d'une toxicité accrue et d'une moindre efficacité des nouvelles molécules.

Le second problème auquel nous faisons régulièrement face est le dévoiement des indications des médicaments. Un médicament lambda est testé dans une indication précise. Si la molécule s'avère efficace, elle est enregistrée auprès des agences de régulation comme l'EMA (*European Medicine Agency*) pour la Communauté européenne et peut ainsi être prescrite selon son AMM (autorisation de mise sur le marché). Il apparaît régulièrement que certains médicaments sont utilisés hors AMM, pour des raisons qui peuvent être scientifiquement établies (autres études, principes

théoriques, ...) ou non. On peut ainsi se rappeler l'histoire récente de l'hydroxychloroquine pour le traitement de la COVID-19 et de son échec retentissant avec des toxicités potentielles non négligeables.

Dans ce numéro de la *Revue Médicale de Bruxelles*, le Dr Richelle nous interpelle quant au mésusage de la prégabaline en Belgique. Une enquête de terrain souligne la mauvaise utilisation de cette molécule dans plusieurs indications. Ce n'est pas la première fois que des molécules ayant des propriétés hypnotiques, relaxantes, euphorisantes sont prescrites voire utilisées à mauvais escient. Ainsi, le scandale récent de l'oxycodone aux Etats-Unis a mis en exergue le risque de dépendance à une molécule par ailleurs extrêmement active dans le traitement de douleurs sévères comme nous pouvons l'observer dans certaines maladies chroniques comme le cancer. Il est du devoir du médecin prescripteur de respecter les indications des produits pharmaceutiques et de s'assurer que le médicament est administré dans la bonne indication, au bon patient et en respectant la posologie recommandée.

Bien sûr, le contenu de ce second numéro de l'année 2023 contient à votre attention de nombreux articles, originaux ou de synthèse, incluant une nouvelle série thématique sur les violences sexuelles, des cas cliniques et de nouvelles actualités thérapeutiques.

Je vous annonce également le 57<sup>ème</sup> Congrès « Journées d'Enseignement Postuniversitaire » de l'AMUB qui se tiendra du jeudi 7 au dimanche 10 septembre 2023 sur le Campus Erasme.

Je vous souhaite une excellente lecture !

T. BERGHMANS

Rédacteur en Chef de la *Revue Médicale de Bruxelles*



# La sage-femme/infirmière légiste au sein du Centre de Prise en Charge des Violences Sexuelles

VAN VAERENBERGH C.

Sage-femme légiste responsable du CPVS de Bruxelles

## INTRODUCTION ET CONTEXTE

Les violences sexuelles sont reconnues internationalement comme un problème majeur de santé publique. Selon l'OMS (Organisation mondiale de la Santé), 35,6 % des femmes dans le monde auraient subi des violences sexuelles avec des répercussions importantes sur la santé physique et psychologique<sup>1</sup>. En Belgique, une étude récente de grande ampleur montre que 64 % des Belges de 16 à 69 ans ont été victimes de violences sexuelles au cours de leur vie (81 % des femmes et 48 % des hommes)<sup>2</sup>. Avant 2017 en Belgique, la prise en charge médicale, médico-légale et psychologique des violences sexuelles était aléatoire et souvent peu optimale. Ainsi, selon une étude rétrospective réalisée en 2010 dans un hôpital public bruxellois ne disposant pas de formation ni de protocoles spécifiques, 90 % des prises en charge de victimes de violences sexuelles étaient non optimales, augmentant les comorbidités pour ces victimes<sup>3</sup>. Parmi les recommandations de l'étude UN-MENAMAIS, on trouve la proposition de mise en place des centres de prise en charge des violences sexuelles en Belgique, dans le but de permettre une prise en charge médico-légale, médicale et psychosociale gratuite et de qualité, et de diminuer les conséquences néfastes des violences, notamment le syndrome de stress post-traumatique<sup>2</sup>.

## IMPLEMENTATION DU CPVS ET ROLES DE L'INFIRMIERE/SAGE-FEMME LEGISTE AU SEIN DU CPVS

Le 1er novembre 2017, à l'initiative de la Secrétaire d'État à l'Égalité des Chances de l'époque, trois Centres de Prise en Charge des Violences Sexuelles (CPVS) ont vu le jour en Belgique : à Gand, à Liège et à Bruxelles. Depuis, le projet a été pérennisé et dans le courant de l'année

2023, dix CPVS couvriront le territoire belge.

La prise en charge des victimes dans les CPVS tient sa spécificité du fait de centraliser en un seul lieu multidisciplinaire l'accompagnement médical, médico-légal, psychologique, social et même policier. Pour assurer cette prise en charge, plusieurs fonctions sur-mesure ont été créées, dont celle d'infirmière légiste/sage-femme légiste (IL/SFL)<sup>1</sup>. Celle-ci assure de multiples tâches : le premier accueil, la prise en charge médicale et médico-légale, la collaboration avec la police, le suivi des victimes à long terme ; elle fait également office de lien avec les autres professionnels<sup>4</sup>.

## « TISSER LE LIEN »

Lors de son arrivée au CPVS, la personne victime rencontre d'abord l'IL/SFL. Le premier rôle de celle-ci consiste à la mettre en confiance et à recueillir son récit initial.

Ce travail d'accueil et de première ligne constitue une partie essentielle du travail des IL/SFL qui, par des gestes simples et une écoute bienveillante, permet de fonder les bases du lien thérapeutique entre l'équipe du CPVS et le patient.e. Cette intervention est centrée sur les besoins de la victime et vise l'activation de ses ressources. Elle se fait au rythme de la personne, en prenant le temps nécessaire à ce qu'elle puisse se livrer. Elle permet aussi à l'IL-SFL de proposer toutes les possibilités offertes par le centre.

## PRISE EN CHARGE MEDICALE

Outre le premier accueil, l'IL/SFL assure la prise en charge médicale des patient.e.s qui le souhaitent, selon le plan de soin de référence infirmier, sur ordre

(i) Au vu de l'exercice largement majoritaire de la profession par des femmes, nous utiliserons le féminin pour la qualifier.

médical permanent ou sous la supervision d'un.e médecin. Le centre propose, entre autres, le dépistage des éventuelles IST et des grossesses ainsi que l'administration de traitements préventifs. Le protocole médical suit les lignes directrices du CDC (*Center of Disease Control*), de l'OMS et du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ainsi que les directives nationales relatives à la prophylaxie post-exposition au VIH. L'accompagnement médical est adapté au cas par cas, en fonction des besoins et demandes de la personne.

Si nécessaire, les gynécologues du centre ou d'autres spécialistes sont disponibles pour donner un avis médical. En cas de victime mineure, la prise en charge se fait toujours en binôme : pédiatre et IL/SFL.

## PRISE EN CHARGE MEDICO-LEGALE

La prise en charge médico-légale des victimes de violences sexuelles est l'un des apports majeurs des CPVS. Les infirmières/sages-femmes qui y travaillent ont reçu une formation médico-légale spécifique. Elles sont dès lors habilitées à pratiquer un examen à valeur légale à la recherche d'ADN de l'auteur, pouvant constituer des preuves. Cet examen pourra être, dans un second temps, interprété par un.e médecin légiste si la situation le nécessite. En fonction des circonstances et des souhaits de la personne, les IL/SFL peuvent effectuer différents prélèvements, faire des photographies et collecter les vêtements que la victime portait lors des faits ; cela, qu'il y ait une plainte déposée ou non. Dans ce second cas, les prélèvements sont conservés pendant 6 mois, délai durant lequel ils pourront être saisis par la justice si la victime change d'avis et porte plainte.

## ÉTABLIR LE LIEN AVEC LA POLICE

Si les faits de violence datent de moins de 7 jours, les patient.e.s peuvent choisir de porter plainte au sein

du centre. Dans ce cas, les IL/SFL font le relais vers les inspecteurs.trices des mœurs spécifiquement formé.e.s et sensibilisé.e.s aux problématiques liées aux violences sexuelles.

## VERS UNE RECONSTRUCTION

Après le premier passage de la victime au CPVS, l'IL/SFL organise le suivi psychologique et médical. Les patient.e.s reviennent fréquemment au centre dans ce cadre. Par ailleurs, l'IL/SFL maintient le lien avec la personne victime si elle le souhaite, par téléphone ou par mail. Durant deux mois, elle l'appelle régulièrement pour prendre des nouvelles, répondre aux questions qui subsistent et la soutenir dans d'éventuelles démarches. Elle l'accompagne ainsi vers sa reconstruction.

## BILAN ET CONCLUSION

Depuis leur création et jusqu'au mois de septembre 2022 inclus, 7,369 victimes ont été accueillies au sein des sept centres existants en Belgique, dont une victime sur cinq au CPVS de Bruxelles. Plus de 9 victimes sur 10 étaient des femmes et la moyenne d'âge était de 23 ans. Environ 60 % des victimes ont porté plainte au cours de leur prise en charge<sup>5</sup>.

Le premier rapport d'évaluation des CPVS publié en 2019 a permis de mettre en évidence la véritable plus-value des CPVS, tant du point de vue des personnes victimes que des professionnels. En effet, les CPVS permettent une prise en charge holistique et multidisciplinaire, centrée sur la victime, améliorant ainsi la qualité des soins médicaux et psychologiques, et la résilience des victimes après les violences sexuelles. En outre, l'amélioration de la qualité des examens médico-légaux et des échantillons ADN prélevés a été soulignée dans le rapport d'évaluation. Les centres ont par ailleurs grandement amélioré la qualité et le vécu des auditions policières par les victimes<sup>6</sup>.

## CONCLUSION

Il nous semble essentiel que les soignant.e.s de première et seconde ligne soient mieux formé.e.s et sensibilisé.e.s à ce problème majeur de santé publique. Ainsi, les victimes pourraient être mieux orientées et référées vers les CPVS. De plus, le dépistage et la prise en charge de ces violences pourraient être mieux intégrés dans les démarches diagnostiques et d'accompagnement des patient.e.s.

### Le CPVS de Bruxelles en pratique

CPVS de Bruxelles  
320, Rue Haute 1000 Bruxelles  
02/535 45 42  
E-mail : cpvs@stpierre-bru.be

Le centre est ouvert 24h/24, 7j/7. Toute personne victime de violences sexuelles datant de moins d'un mois peut s'y présenter sans rendez-vous. Les professionnels au contact d'une victime peuvent la référer vers le centre et peuvent, au préalable, appeler pour demander des renseignements.

Pour tout renseignement sur les meilleures attitudes à adopter en cas de violences sexuelles ou pour contacter les autres centres : [www.violencessexuelles.be](http://www.violencessexuelles.be).

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cité 17/03/23]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85239>
2. L'étude UN-MENAMAIS : Principaux Résultats et Recommandations pour la Prévention et la Réponse aux Violences Sexuelles en Belgique [Internet]. Université de Gand-ICRH; 2021 juin [cité 17/03/23]. Disponible sur: [http://www.belspo.be/belspo/brain-%20be/projects/FinalReports/UN\\_MENAMAIS\\_ResultRecomm\\_15062021\\_fr.pdf](http://www.belspo.be/belspo/brain-%20be/projects/FinalReports/UN_MENAMAIS_ResultRecomm_15062021_fr.pdf)
3. Gilles C, Van Loo C, Rozenberg S. Audit on the management of complainants of sexual assault at an emergency department. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2):185-9.
4. Keygnaert I, Baert S, Gilles C, Rousseau C, Remmery M, Wuestenbergs J et al. Plan d'action pour l'infirmier/-ère légiste au sein des Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles. Dans : L'Institut pour l'égalité des femmes et des hommes (éd). Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles en Belgique : le modèle CPVS (Edition 2021). 2021 ; Bruxelles : IEFH.
5. Hahaut B, Stappers C, Renard B. Centres de Prises en Charge des Violences Sexuelles : janvier-septembre 2022. 2023 ; Institut National de Criminalistique et de Criminologie, DO Criminologie.
6. Baert S, Keygnaert I. Rapport d'évaluation du projet-pilote des Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles. 2019 ; Gand : Université de Gand. Département de la Santé publique et des Soins primaires. International Centre for Reproductive Health.

## ADDENDUM

### Hommage au Pr Jacques Pierre Flamand

Suite à la publication de l'In Memoriam dans le numéro de février 2023 de la *Revue Médicale de Bruxelles*, le Pr Pierre Mendes da Costa (Ancien Chef du Département de Chirurgie et du Service de Chirurgie digestive, thoracique et cœlioscopique du CHU Brugmann et Ancien Président de l'AMUB) a souhaité ajouter ces lignes :

« J'ai lu avec beaucoup de plaisir et d'intérêt le dernier numéro de la *Revue Médicale de Bruxelles* (n°1, 44, 2023) et en particulier le très bel hommage rendu à feu notre Collègue le Pr Jacques Pierre Flamand que j'ai très bien connu.

J'aurais souhaité ajouter une note plus chirurgicale à cet hommage :

« Jacques Flamand, fils de Charles Flamand qui fut Président de la Société belge de Chirurgie en 1974, a été un membre actif de cette Société ; très tôt Membre Titulaire de celle-ci, il en devint Secrétaire-général adjoint en 1976 puis Secrétaire-général de 1977 à 1979. Auteur de nombreuses publications dans la revue *Acta Chirurgica Belgica*, il fit partie pendant plusieurs années du Comité de Rédaction de cette revue.

Référence : Van Hee R. et Mendes da Costa P. *Du Scalpel au Robot – Histoire de la Chirurgie en Belgique de 1830 à 2018*. Wetteren : Universa Press ; 2018 : 282,307,369,370,386. »

# Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain

*Pregabalin misuse in French speaking Belgium: quantitative surveys*

RICHELLE L.<sup>1</sup> et HOGGE M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unité de Recherche en Soins primaires ULB, Département de Médecine générale, Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>2</sup>Eurotox asbl, Observatoire socio-épidémiologique alcool-drogues en Wallonie et à Bruxelles

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La prégabaline (Lyrica®) est une molécule dont le mésusage est en expansion à travers le monde. Elle présente des risques en termes de morbidité et de mortalité, qui sont majorés lors de poly-consommations. Dans cette étude, nous avons évalué la situation en Belgique francophone auprès de différents professionnels de santé.

**Matériel et méthodes :** Deux enquêtes transversales par questionnaire menées auprès des services social-santé et des médecins généralistes (MG) visaient à identifier l'étendue du mésusage et le profil des usagers.

**Résultats :** Le mésusage de prégabaline était rapporté par 79,6 % des services (N= 59) et dans 49,6 % des pratiques de MG (N=224) interrogés. Dans un tiers des services (30,5 %), il concernait une importante voire une majorité des bénéficiaires, contre 2,6 % chez les MG. La région de Bruxelles était plus impactée que la Wallonie. En termes de profil, les (més)usagers étaient majoritairement des hommes, relativement jeunes, issus de populations marginalisées (surtout migrants primo-arrivants). Le mésusage ne semblait toutefois pas limité à cette population. Une proportion de personnes avec des douleurs chroniques semblait également en faire un usage extra-thérapeutique en MG, où la proportion de femmes était par ailleurs plus élevée. Neuf personnes sur 10 combinaient la molécule avec d'autres produits, principalement les antalgiques et les benzodiazépines.

**Conclusion :** Cette étude confirme la présence étendue d'un mésusage de prégabaline en Belgique francophone chez des publics cumulant les vulnérabilités biopsychosociales tels les migrants et les usagers de drogues marginalisés. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène et y répondre adéquatement.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 96-105

Doi : 10.30637/2022.22-078

**Mots clés :** prégabaline, mésusage, abus, Belgique

## ABSTRACT

**Introduction:** Pregabalin (Lyrica®) is a drug whose misuse is increasing worldwide. It presents risks in terms of morbidity and mortality, which are increased by poly-drug use. In this study, we tried to evaluate the situation in French speaking Belgium surveying health professionals.

**Material and methods:** Two cross-sectional questionnaire surveys were conducted among social-health services and general practitioners (GPs) to identify the extent of misuse and the profile of users.

**Results:** Pregabalin misuse was reported by 79.6% of the services (N= 59) and 49.6% of GPs (N=224). In one third of the services (30.5%), it concerned a large number or even a majority of the users, as opposed to 2.6% among GPs. The Brussels region was more affected than Wallonia. In terms of profile, the (mis)users were mostly men, relatively young, from marginalised populations (especially new immigrants). However, misuse did not seem to be limited to this population. A proportion of people with chronic pain also seemed to use it extra-therapeutically in GPs, where the proportion of women was also higher. Nine out of 10 people combined the drug with other products, mainly analgesics and benzodiazepines.

**Conclusion:** This study confirms the extensive presence of pregabalin misuse in French-speaking Belgium among groups with a combination of biopsychosocial vulnerabilities, such as migrants and marginalized drug users. Further studies are needed to better understand this phenomenon and to respond appropriately.

Rev Med Brux 2023 ; 96-105

Doi : 10.30637/2022.22-078

**Key words :** pregabalin, misuse, abuse, Belgium

## INTRODUCTION

La prégabaline (Lyrica® et ses équivalents génériques) fait partie, comme la gabapentine (Neurontin®), de la famille des gabapentinoïdes, commercialisée par la firme pharmaceutique Pfizer depuis 2004. Elle est indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte, comme traitement adjuvant dans les crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire (mais jamais en 1<sup>ère</sup> intention) et dans les troubles anxieux généralisés chez l'adulte. On la retrouve également en *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires<sup>1</sup>.

Un usage détourné de ce médicament est documenté en Europe depuis 2009 et sa prescription est régulée depuis 2015 dans une dizaine de pays à travers le monde<sup>2-4</sup>. Ce mésusage s'explique par ses propriétés euphorisantes, relaxantes et désinhibantes, en particulier lorsqu'il est consommé à dose élevée et/ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC (opiacés, alcool, benzodiazépines...) dont il potentialise les effets<sup>4-6</sup>. Deux profils de mésusage semblent se dégager à travers la littérature scientifique :

- Usage détourné dans un contexte de (ex-)(poly-) consommations de substances psychoactives, surtout rapporté pour les opiacés. Les effets recherchés sont l'euphorie, la sociabilité accrue, la réduction de l'anxiété et des affects négatifs, l'amélioration de la confiance en soi et la réduction des symptômes de sevrage<sup>7,9</sup>.
- Mésusage (dose journalière > 600 mg) à la suite d'une indication thérapeutique tels un trouble anxieux ou une douleur somatique. 8-12 % des patients seraient concernés<sup>11,12</sup>.

Certains facteurs de risque ont également été identifiés<sup>3,11,12</sup> tels le genre masculin, le jeune âge (entre 18 et 45 ans), la présence de douleurs chroniques, des antécédents d'addiction ou d'un traitement substitutif oral, une comorbidité psychiatrique, le cumul de plusieurs prescripteurs et un faible revenu.

En Belgique, les premières observations d'usage détourné ont été faites en 2016-2017 par des associations travaillant en 1<sup>ère</sup> ligne avec un public de migrants primo-arrivants et de réfugiés. En 2019, des premiers signalements ont été faits auprès d'Eurotox (observatoire alcool-drogues) par des maisons d'accueil socio-sanitaire et par le milieu carcéral. Cette molécule semblait être largement prescrite sur les routes migratoires (cf. l'île de Lesbos) pour traiter des troubles anxieux généralisés dont des états de stress post-traumatique. Il y aurait également un commerce important au Maghreb et principalement en Algérie avec des consommations banalisées et récréatives<sup>13</sup>. Ce phénomène semble s'être étendu à tout le public précarisé, et est également observé en médecine générale et par les pharmaciens<sup>14</sup>. Le nombre de personnes bénéficiant chaque année d'au moins une prescription remboursée de prégabaline a parallèlement augmenté en Belgique, en particulier au cours des 5 dernières années<sup>15</sup>, ce qui témoigne d'un recours grandissant à ce médicament, phénomène

probablement multifactoriel (extension des indications surtout « *off label* »<sup>16</sup>, arrivée des formes génériques, meilleure connaissance de l'intérêt thérapeutique de la molécule, méconnaissance ou minimisation des risques avec souhait du praticien d'avoir une alternative perçue comme moins risquée à la prescription d'opioïdes ou de benzodiazépines, et accroissement du mésusage).

Afin d'évaluer et de comparer l'ampleur du mésusage de prégabaline en Belgique, nous avons mené deux enquêtes auprès des services social-santé d'une part, et des pratiques en médecine générale d'autre part.

## OBJECTIFS

Principal : évaluer l'ampleur du mésusage de prégabaline en interrogeant différentes structures d'aide et de soins ainsi qu'un panel de médecins généralistes (MG).

Secondaires : identifier les publics cibles, les facteurs de risque et les effets secondaires de la molécule.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### Design

Pour répondre à nos objectifs de recherche, nous avons mené deux études transversales par questionnaire auto-administré. Le mésusage était défini et précisé comme toute utilisation (avec ou sans dépendance) sortant du cadre des indications thérapeutiques du produit (trouble anxieux généralisé, douleurs neuropathiques, épilepsie) ou dépassant les quantités prescrites en utilisation médicale (>600 mg/jour). Pour ce faire, nous nous sommes basés sur la définition du Ministère de la Santé française<sup>17</sup> qui définit le mésusage comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Ceci englobe un usage détourné de médicament en l'absence d'indication thérapeutique ou de prescription ainsi qu'un usage extra-thérapeutique au départ d'une indication clinique.

La dépendance était définie sur base d'une définition abrégée du DSM-IV<sup>18</sup> comme un mode d'utilisation inapproprié du produit qui provoque une altération du fonctionnement et/ou une souffrance significative, et qui est caractérisée par des signes psychologiques et éventuellement physiques (difficultés à contrôler la consommation, maintien de la consommation malgré les problèmes qu'elle engendre, tendance à augmenter les quantités ou encore symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal de la consommation).

La première enquête a été réalisée auprès des services travaillant avec un public marginalisé (services spécialisés en assuétudes, abris de nuit, centre d'accueil de jour, services d'aide aux migrants) en Belgique francophone. L'enquête portait sur les perceptions de la problématique par les

professionnels, à l'échelle des bénéficiaires de leur institution. La deuxième enquête portait quant à elle sur les perceptions de la problématique à l'échelle de la patientèle d'un panel de MG.

Le questionnaire (annexe) a été construit en se basant sur la littérature scientifique, sur une réunion de concertation avec quelques acteurs de terrain et sur l'expertise de chercheurs dans le domaine des assuétudes. Différentes dimensions ont été évaluées : l'ampleur du mésusage et de la dépendance à la prégabaline, le profil des personnes présentant un mésusage (sexe, âge, groupes sociaux d'appartenance, pratiques de poly-consommation), l'impact de la crise sanitaire sur le mésusage, la fréquence d'observation d'effets secondaires chez les bénéficiaires présentant un mésusage, l'ampleur du mésusage de gabapentine (Neurontin®) (2<sup>e</sup> membre de la famille des gabapentines ayant des indications et effets très similaires<sup>16</sup>, dont le mésusage est également rapporté dans la littérature<sup>2,3</sup>). La plupart des questions de profilage n'étaient posées qu'aux services/MG ayant mentionné la présence d'un mésusage parmi leurs bénéficiaires/patients. Les questions d'estimation étaient formulées sous forme de choix fermés à base d'intervalles prédéfinis (e.a. moins de 5 %, entre 5 % et 25 %). Le questionnaire à destination des MG comportait une question supplémentaire visant à identifier leur(s) pratique(s) en médecine. Dans la mesure où la patientèle pouvait grandement varier d'une pratique à l'autre, la plupart des questions relatives au mésusage de prégabaline ont été posées distinctement pour chaque pratique. L'unité d'analyse pour ces questions était par conséquent la pratique (un médecin pouvant cumuler plusieurs pratiques).

### Collecte de données

L'enquête concernant les services spécialisés a été diffusée du 9 au 30 juin 2021 par mailing list sélective des services de Belgique francophone en contact avec la population considérée comme à risque de mésusage de prégabaline (i.e. personnes avec parcours migratoire et usagers de drogues précarisés). L'enquête menée auprès des MG a été diffusée du 19 juillet 2021 au 17 mars 2022, également en Belgique francophone. La diffusion s'est faite via les réseaux d'appui en assuétudes, certains cercles de médecine générale, des associations médicales travaillant avec des publics vulnérables, le Département de Médecine générale de l'ULB, la Fédération des Maisons médicales ou encore via la newsletter de la Société scientifique de Médecine générale et du Collège de Médecine générale.

### Analyse statistique

Les analyses, essentiellement descriptives, ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 26 et portaient sur des variables ordinales ou nominales (exprimées sous formes de fréquences et pourcentages). Les non-réponses ont été systématiquement exclues des analyses. Les comparaisons intra et inter-groupes ont été réalisées du test du Chi2 ou à l'aide du test exact de Fisher si le test du Chi2 n'était pas d'application.

### Comité d'Ethique

Le Comité d'Ethique de l'Institut Jules Bordet a approuvé la publication du manuscrit en date du 15/12/2022 (référence : CE3561).

## RÉSULTATS

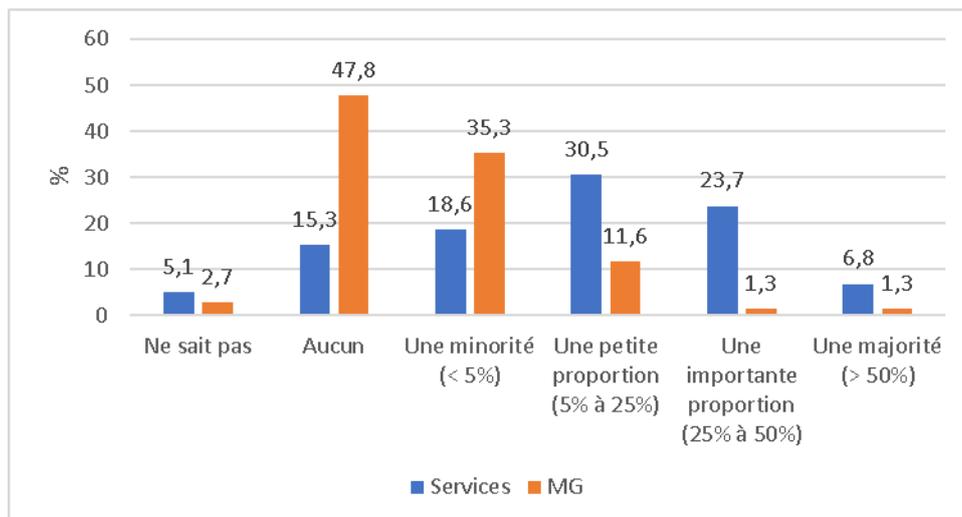
La première phase d'enquête a permis de récolter les réponses de 59 services en contact avec des populations particulièrement exposées au risque de mésusage de prégabaline (usagers de drogues, sans abri, migrants). Il s'agissait plus précisément de services ambulatoires spécialisés en assuétudes (n=30, dont 14 services à bas seuil tels que les maisons d'accueil socio-sanitaire), d'abris de nuit ou centre d'accueil de jour (n=7), de services d'aide aux migrants (n=7), de services résidentiels spécialisés en assuétudes (n=3), ou d'un autre type de structure (n=12 ; dispositif mobile de soins infirmiers, maison médicale, SAMU social, service de promotion de la santé en milieu carcéral, etc.). Ces services étaient situés en Région bruxelloise (n=37) et en Wallonie (n=22).

La deuxième phase d'enquête a permis de récolter les réponses de 180 MG exerçant en Wallonie (52,2 %) ou en Région bruxelloise (47,8 %). Au total, 44 MG ont déclaré exercer la médecine dans deux pratiques distinctes, ce qui porte à 224 le nombre de pratiques interrogées. Les pratiques (principales ou secondaires) les plus fréquemment rapportées avaient lieu en maison médicale (n=59), en pratique solo (n=57), en association mono-disciplinaire (n=56), et dans une moindre mesure en association pluridisciplinaire (n=16) ou dans un service spécialisé en assuétudes (n=11). D'autres pratiques étaient également citées, mais de manière nettement moins fréquentes (milieu carcéral, hôpitaux généraux, hôpitaux psychiatriques, etc.).

Chaque service/MG était invité à estimer l'ampleur du mésusage de prégabaline parmi leur patientèle, sur base d'intervalles de proportions prédéfinis. Comme on peut le voir sur la figure 1, le mésusage de prégabaline semblait relativement répandu parmi les bénéficiaires des services interrogés. Près d'un tiers des services (30,5 %) a ainsi déclaré que ce mésusage concernerait une importante voire une majorité de leurs bénéficiaires. Le mésusage de prégabaline semblait en revanche moins répandu parmi les patients rencontrés en médecine générale. Ainsi, près de la moitié (47,8 %) des MG sondés estimaient ne pas avoir de cas de mésusage parmi leur patientèle, alors que ce constat n'était que rarement rapporté au niveau des services (15,3 %). En outre, les cas de mésusage ne concerneraient généralement qu'une minorité ou une petite proportion des patients rencontrés en médecine générale.

Figure 1

Estimation de l'ampleur du mésusage de prégabaline parmi les bénéficiaires des services (N=59) et selon les pratiques en médecine générale (N=224).



L'ampleur du mésusage de prégabaline était plus importante en Région bruxelloise qu'en Wallonie, tant dans les services (F=11,67 ; p=0,026) que dans les pratiques de MG (F=11,2 ; p=0,029). Au niveau des services, les abris de nuit ainsi que les centres d'accueil de jour étaient les structures qui y semblaient le plus exposées, alors qu'au niveau des MG le mésusage semblait un peu plus répandu dans les pratiques de MG en centre spécialisé en assuétudes.

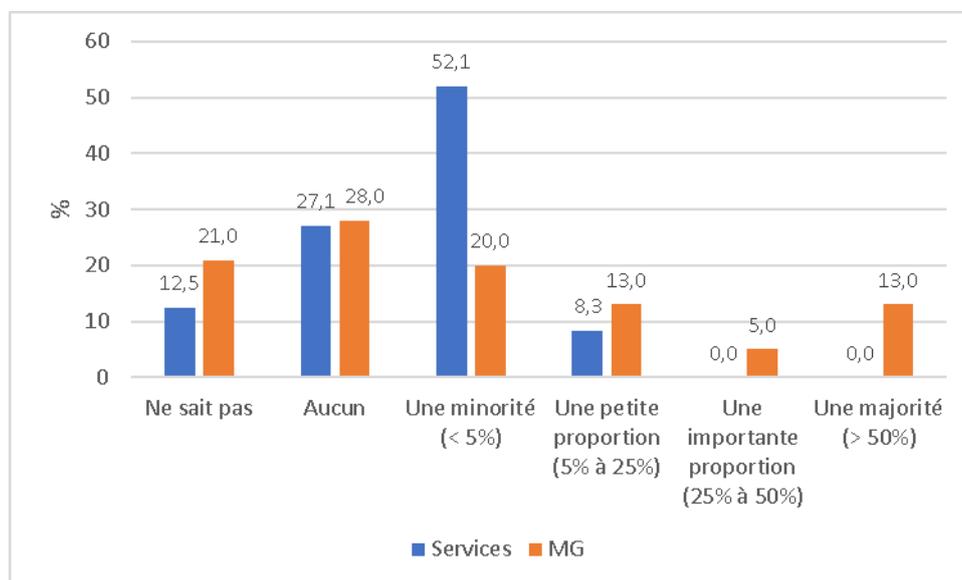
Près de la moitié des centres (47,2 %) estimaient que le mésusage de prégabaline avait augmenté depuis la crise sanitaire du Sars-Cov-2, alors que les MG étaient relativement peu nombreux à déclarer une telle augmentation au sein de leurs pratiques (11,1 %). Enfin, une petite proportion de centres (15,1 %) et de MG (11,1 %) rapportaient également un mésusage de gabapentine (Neurontin®) parmi leurs bénéficiaires.

Parmi les centres ayant mentionné la présence d'un mésusage de prégabaline chez leurs bénéficiaires, près de la moitié (41,7 %) ont déclaré qu'une majorité des (més)usagers avait développé une dépendance à ce produit, alors que ce constat était rarement rapporté en MG (6 %). Le fait de déclarer qu'une majorité de personne faisant un (més)usage ait développé une dépendance était plus fréquent dans les services de la Région bruxelloise que dans ceux de la Wallonie (52,9 % versus 14,3 % ; F=15,61 ; p=0,001). Cette différence régionale n'apparaissait pas au niveau des pratiques de MG (F=0,81 ; p>0,1).

Parmi les centres ayant mentionné la présence d'un mésusage de prégabaline parmi leurs bénéficiaires, les femmes semblaient peu concernées par le mésusage de ce produit. En revanche, la proportion de femmes semblait plus élevée dans la patientèle rencontrée en MG (figure 2).

Figure 2

Estimation de la proportion de femmes parmi les bénéficiaires présentant un mésusage de prégabaline au sein des services (N=48) et dans les pratiques en médecine générale (N=100).

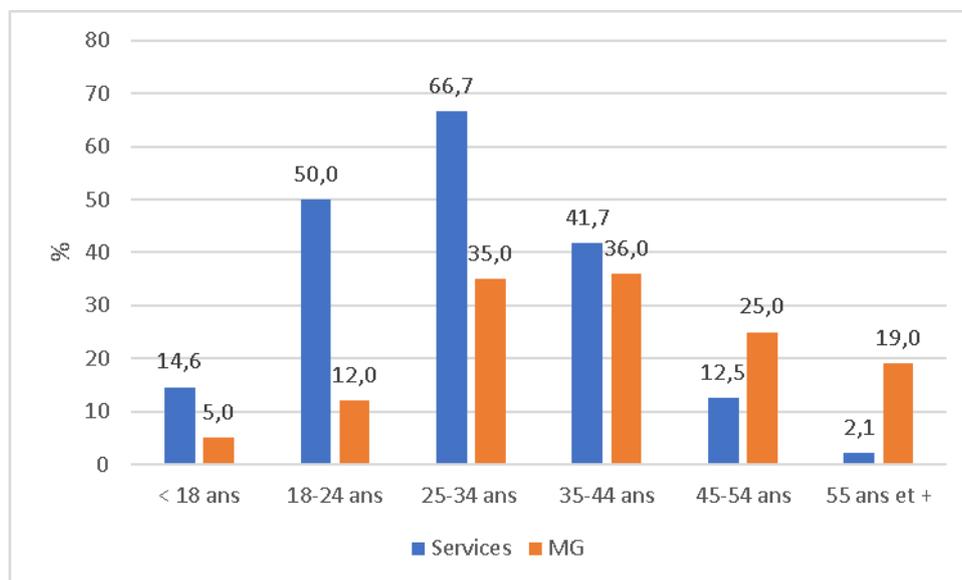


Les (més)usagers avaient majoritairement un âge compris entre 18 et 44 ans selon les services. Dans les pratiques de MG, le mésusage était surtout répandu entre 25 et 44 ans, mais les catégories plus âgées

étaient également plus représentées que dans les services (surtout les > 55 ans, 10 x plus représentés chez les MG) (figure 3).

**Figure 3**

Estimation de la distribution par classe d'âge des (més)usagers de prégabaline au sein des services (N=48) et dans les pratiques en médecine générale (N=100).



La majorité des services qui mentionnaient avoir observé un mésusage de prégabaline parmi leurs bénéficiaires ont déclaré (tableau 1) que ce mésusage concernait des personnes qui présentaient un parcours migratoire ou qui provenaient de minorités ethniques (79,2 %), ainsi que des personnes sans-abris (50 %). On retrouvait également, dans une moindre mesure, les consommateurs d'opiacés (31,3 %) ainsi que des personnes incarcérées (25 %). Au niveau des pratiques des MG, les constats étaient assez similaires, mais avec des proportions moins élevées. Les groupes sociaux dans lesquels un mésusage de prégabaline

était identifié étaient similaires en Wallonie et en Région bruxelloise. On observait ces groupes dans des proportions similaires dans les services spécialisés et dans les pratiques des MG, sauf en ce qui concerne les minorités ethniques, qui étaient davantage mentionnées dans les services spécialisés ( $\chi^2=14,91$  ;  $p<0,001$ ). Une question spécifique a mis en évidence que dans la moitié des services (52,1 %) et des pratiques de MG (51 %), le mésusage de prégabaline n'était pas limité aux seules minorités ethniques/migrants.

**Tableau 1**

Groupes sociaux dans lesquels est observé un mésusage de prégabaline au sein des services (N=48) et des pratiques en médecine générale (N=91).

	Services n (%)	MG n (%)
Minorités ethniques/migrants	38 (79,2)	41 (45,1)
Sans-abris	24 (50,0)	30 (33,0)
Consommateurs d'opiacés	15 (31,3)	26 (28,6)
Personnes incarcérées	12 (25,0)	17 (18,7)
Personnes ayant un trouble de santé mentale	6 (12,5)	22 (24,2)
Usagers récréatifs	3 (6,3)	5 (5,5)
Patients avec douleurs chroniques/neuropathiques	1 (1,0)	15 (16,5)
Travailleur/euse du sexe	0 (0,0)	1 (1,1)
Autre (victime d'abus sexuels, patients avec multiples comorbidités etc.)	1 (2,1)	6 (6,6)

La prégabaline semblait rarement consommée seule, selon les services et les MG interrogés (tableau 2). Le mésusage s'inscrivait dans des pratiques de poly-consommation impliquant le plus souvent d'autres médicaments (tranquillisants/sédatifs ou antalgiques) ou, dans une moindre mesure, d'autres drogues

légales ou illégales (alcool, cannabis, opiacés ou psychostimulants). L'usage combiné aux opiacés était davantage rapporté par les services spécialisés que par les MG ( $\chi^2=9,28$  ;  $p=0,003$ ), tout comme l'usage combiné aux psychostimulants ( $\chi^2=16,06$  ;  $p<0,001$ ) et au cannabis ( $\chi^2=12,56$  ;  $p=0,001$ ).

**Tableau 2**

*Estimation des patterns de poly-consommation de la prégabaline parmi les bénéficiaires présentant un mésusage au sein des services (N=48) et des pratiques en médecine générale (N=96).*

	<b>Services n (%)</b>	<b>MG n (%)</b>
Consommation isolée (sans autre produit)	5 (10,4)	11 (11,5)
Avec des médicaments tranquillisants/sédatifs	33 (68,8)	67 (69,8)
Avec des médicaments à visée antalgique	26 (54,2)	55 (57,3)
Avec du cannabis	19 (39,6)	13 (13,5)
Avec de l'alcool	18 (37,5)	27 (28,1)
Avec des opiacés	17 (35,4)	13 (13,5)
Avec des psychostimulants	15 (31,3)	6 (6,3)
Avec un autre produit	3 (6,3)	2 (2,1)

Les centres rapportaient également la présence régulière de certains effets indésirables parmi les bénéficiaires qui présentaient un mésusage de prégabaline (tableau 3). Il s'agissait le plus souvent d'agitation/nervosité (estimée être « souvent » ou « toujours » présente en cas de mésusage d'après 72,7 % des services), d'agressivité (47,7 %), de somnolence (31,8 %), de troubles cognitifs (20,5 %) et de confusion

(20,4 %). Les idées suicidaires et les délires/hallucinations semblaient habituellement observés de manière nettement moins fréquentes (4,5 %), de même que les troubles visuels, les troubles gastro-intestinaux et les prises de poids (2,3 %). Les effets indésirables semblaient moins fréquents chez les mésusagers suivis par les MG.

**Tableau 3**

*Estimation de la fréquence des effets indésirables potentiellement induits par la prégabaline parmi les bénéficiaires présentant un mésusage au sein des services (N=44) et des pratiques en médecine générale (N=60).*

	<b>Services</b>				<b>MG</b>			
	Jamais %	Parfois %	Souvent %	Toujours %	Jamais %	Parfois %	Souvent %	Toujours %
Agitation, nervosité	9,1	18,2	63,6	9,1	21,7	33,3	38,3	6,7
Agressivité	6,8	45,5	40,9	6,8	41,7	26,7	28,3	3,3
Somnolence	34,1	34,1	27,3	4,5	25,0	40,0	28,3	6,7
Troubles cognitifs (attention, mémoire)	34,1	45,5	18,2	2,3	41,7	40,0	18,3	0,0
Confusion	27,3	52,3	15,9	4,5	48,3	31,7	16,7	3,3
Idées suicidaires	43,2	52,3	4,5	0,0	73,3	25,0	0,0	1,7
Délire, paranoïa, hallucinations	31,8	63,6	2,3	2,3	63,3	28,3	8,3	0,0
Troubles visuels	79,5	18,2	2,3	0,0	80,0	18,3	1,7	0,0
Troubles gastro-intestinaux	70,5	27,3	2,3	0,0	70,0	30,0	0,0	0,0
Prise de poids	77,3	20,5	2,3	0,0	65,0	21,7	11,7	1,7
Convulsions, coma	95,5	4,5	0,0	0,0	90,0	8,3	1,7	0,0
Troubles hématologiques	97,7	2,3	0,0	0,0	91,7	8,3	0,0	0,0
Atteinte cardiaque	86,4	13,6	0,0	0,0	93,3	6,7	0,0	0,0
Atteinte musculo-squelettique	72,7	27,3	0,0	0,0	88,3	10,0	1,7	0,0

## DISCUSSION

Les résultats de nos deux enquêtes ont confirmé que le mésusage de prégabaline est un phénomène répandu au niveau des institutions du social-santé et, dans une moindre mesure, au niveau des pratiques en médecine générale. Ce mésusage ainsi qu'un phénomène de dépendance semblaient plus marqués en Région bruxelloise qu'en Wallonie bien qu'il n'y ait pas de différence au niveau des profils sociaux. Concernant les centres, il s'observait particulièrement dans les abris de nuit ainsi que dans les centres d'accueil de jour, bien que les centres spécialisés en assuétudes (en particulier les services à bas seuil) y étaient également confrontés. Il concernait surtout des hommes ayant un âge compris entre 18 et 44 ans, principalement issus de minorités ethniques ou confrontés à la marginalité (sans-abris, usagers d'opiacés, (ex) personnes incarcérées). Les MG quant à eux semblaient être confrontés à un public potentiellement plus âgé, composé également de femmes, présentant un mésusage de la molécule pour des douleurs somatiques et des troubles de santé mentale, et qui présentaient moins de poly-consommations.

Les deux publics qui se dégageaient étaient légèrement différents de la littérature. Le premier n'est pas limité aux usagers d'opiacés de rue comme rapportés dans la littérature<sup>7-9</sup> mais concerne plus globalement un public précarisé et marginalisé, le plus souvent issu de l'immigration. Ce public est repris dans quelques études françaises circonscrites<sup>20,21</sup> mais très peu dans la littérature internationale. Selon des échanges informels avec différents prestataires de soin, leur demande de soins est généralement une prescription de prégabaline à dose extra-thérapeutique. Ces prestataires rapportent des troubles liés à l'usage chez ce public dont l'origine et la temporalité (antérieure ou non au parcours migratoire) reste à investiguer. Il ne semble pas étonnant que la prégabaline soit particulièrement prisée par cette population dans notre contexte. Ceci peut s'expliquer par ses différentes propriétés, par le fait que ce soit perçu comme un médicament, ayant été prescrit pour certains sur leur parcours migratoire et qui est perçu comme socialement plus acceptable que d'autres produits. Le fait qu'il soit fortement consommé et banalisé dans les pays d'Afrique du Nord<sup>3</sup>, dont est issue une grande partie de notre immigration, et qu'il soit aussi prescrit sur certaines routes migratoires, a probablement eu un impact sur les représentations et pratiques des autres personnes précarisées qui côtoient ces publics migrants, ce qui explique pourquoi l'usage de ce produit n'est pas limité aux seuls migrants et semble s'étendre plus globalement aux personnes précarisées (en ce qui compris les usagers d'opiacés). Cet élargissement de l'usage à d'autres populations est facilité par le fait que la prégabaline semble très facile d'accès par ordonnance dans notre pays (avec chez certains, un cumul de prescriptions via le shopping médical), ce qui favorise l'émergence d'un marché noir à des prix très accessibles allant de 1 à 5 euros<sup>22</sup>. Certains usagers se fournissent directement sur le marché noir à cause des barrières à l'accès aux soins et d'autres

complètent leur(s) prescription(s) à ce niveau selon les professionnels de santé. Le deuxième public, moins marginalisé et plus mixte au niveau du genre (du moins en médecine générale), fait état d'un mésusage faisant suite à une indication thérapeutique, un phénomène davantage rapporté dans la littérature<sup>11,12,16</sup>. La molécule est en effet prescrite en psychiatrie, en oncologie et au niveau des cliniques de la douleur dans une approche multimodale, afin de limiter la prescription de benzodiazépines et d'opiacés, ce qui peut s'accompagner d'un mésusage<sup>11,12,16</sup>. Le rapport de l'asbl Transit basé sur les données Pharmanet (qui couvrent les prescriptions remboursées enregistrées dans les pharmacies publiques) faisait ainsi état d'un public mixte de « mésusagers », avec un ratio d'environ 6 hommes pour 4 femmes et dont l'âge (56 ans en moyenne) était un peu plus élevé que dans notre étude<sup>22</sup>. Toutes les campagnes nationales de vigilance menées par rapport aux benzodiazépines (e.a. la campagne « Somnifères & calmants, pensez d'abord aux autres solutions » menée par le SPF Santé publique) ainsi que le fait que ce ne soit pas une molécule contrôlée comme stupéfiant, contrairement à ce qui se pratique dans d'autres pays (France, UK, USA)<sup>4</sup>, en fait également un traitement antalgique et anxiolytique de choix qui peut contribuer à expliquer l'existence de cette forme de mésusage.

Le fait que la prégabaline soit prise très fréquemment en association avec d'autres substances tels les benzodiazépines et les antalgiques est à souligner étant donné le risque de majoration d'une dépression respiratoire lors de consommation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central<sup>23,24</sup>. Bien que les « overdoses » soient peu risquées lors d'usage unique<sup>23</sup>, les gabapentinoïdes semblent être sous-diagnostiqués dans les études post-mortem<sup>25</sup> alors qu'elles tripleraient le risque de décès par « overdose » chez les personnes avec un trouble lié à l'usage d'opioïdes<sup>2</sup>.

Dans notre étude, le mésusage semblait par ailleurs occasionner plusieurs effets indésirables (agitation, agressivité, troubles cognitifs, troubles gastro-intestinaux, ...) également rapportés dans la littérature<sup>26,27</sup>. Certains effets bien connus tels la prise de poids ainsi que les troubles visuels et cardiaques<sup>1</sup> semblaient, quant à eux, sous-représentés. Il est intéressant de relever que la nervosité et l'agressivité ressortaient en premier plan, suivi des troubles cognitifs et des états confusionnels. Les réunions de travail ayant précédé notre étude ont effectivement mis en évidence que les professionnels des services à bas seuil d'accès sont régulièrement exposés à des problèmes d'agressivité de la part de bénéficiaires qui ont un mésusage de prégabaline. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence étant donné que notre étude se base sur les perceptions et déclarations des professionnels de santé, sans quantification objective. De plus, l'identification de ces effets indésirables était sujette à certains facteurs confondants difficilement contrôlables tels que la présence de pathologies psychiatriques sous-jacentes ou d'autres consommations concomitantes. En outre,

le contexte anxigène lié à la crise du SARS-Cov-2, associé à la saturation des structures d'aide, a pu générer des frustrations et des tensions au sein d'un public déjà en situation de grande vulnérabilité.

Une dépendance était rapportée de façon asymétrique chez les bénéficiaires et selon les lieux : elle était fréquemment observée dans les services alors qu'elle était rare dans les pratiques de MG, et paraissait plus marquée à Bruxelles qu'en Wallonie. Le caractère addictif de la molécule reste encore controversé<sup>23,28</sup>, mais le fait qu'une dépendance soit mentionnée dans presque la moitié des centres est une donnée intéressante. Ce constat n'est pas étonnant étant donné qu'on y retrouve un public qui cumule les facteurs de risque de trouble lié à l'usage de substances : pauvreté, sans-abrisme et exclusion sociale, parcours migratoire, irrégularité administrative, exposition à de multiples traumatismes (guerre, violence...) <sup>29</sup>. Il y a également une surreprésentation dans ces services de personnes ayant déjà des troubles liés à l'usage d'autres substances, ce qui constitue un facteur de risque additionnel. Bien que la prégabaline ne semble pas très addictive *per se* au niveau neurobiologique, son profil bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas en tenant compte de la dimension biopsychosociale de l'addiction<sup>30</sup>. Le fait que la problématique soit davantage observée à Bruxelles qu'en Wallonie peut s'expliquer par une précarité plus importante à Bruxelles<sup>31</sup>, ainsi que par une proportion plus importante de personnes issues de l'immigration à Bruxelles (35,9 % vs 10 %, selon des chiffres qui ne tiennent pas compte des personnes en séjour illégal)<sup>31</sup>.

Pour finir, ces enquêtes ont également mis en évidence la présence de mésusage de gabapentine, mais de manière plus anecdotique. La prégabaline et la gabapentine présentent un mécanisme d'action similaire mais ont des propriétés pharmacocinétiques un peu différentes. On trouve une absorption plus rapide et linéaire pour la prégabaline (concentrations plasmatiques maximales atteintes environ en 1 h vs 3 h avec la gabapentine) ainsi qu'une meilleure biodisponibilité orale (90 vs 60 %) <sup>15,19</sup>. Il y a également un effet renforçant démontré chez l'animal pour la prégabaline<sup>32</sup>. Cela peut expliquer le risque de mésusage plus important pour la prégabaline. Néanmoins, les habitudes de prescription semblent également importantes, car dans certains pays la

gabapentine fait davantage l'objet d'un mésusage que la prégabaline<sup>2,26</sup>.

## LIMITES DE L'ÉTUDE

Nos enquêtes portaient sur les perceptions des services et des MG à l'échelle de leurs bénéficiaires et non sur un dénombrement objectif. Contrairement à l'enquête menée auprès des services spécialisés, qui a fait l'objet d'une bonne participation, celle des médecins généralistes était relativement faible. En effet, même s'il nous est impossible d'estimer la population cible vu la diffusion très large de l'enquête, le faible nombre de répondants laisse supposer un faible taux de réponse, qui ne nous permet pas de prétendre à la représentativité de l'échantillon de médecins généralistes. On ne peut par ailleurs exclure un biais de sélection (surreprésentation des médecins généralistes se sentant concernés par la thématique de l'enquête). Enfin, le fait que le questionnaire soit uniquement rédigé en français et diffusé dans la partie francophone du pays ne nous permet pas d'extrapoler nos données à l'ensemble du pays. Néanmoins, des réunions préliminaires avec des professionnels flamands ont mené au constat que la problématique ne touchait pas encore la partie néerlandophone du pays au moment de l'enquête. Mais la situation pourrait avoir évolué dans la partie nord du pays, car certains centres fermés rapportent désormais aussi des problématiques d'usage de ce produit chez des personnes ayant un parcours migratoire.

## PERSPECTIVES

Des enquêtes à l'échelle nationale devraient être menées par des organismes mandatés pour mieux rendre compte du phénomène et quantifier la problématique de manière plus objective. Réaliser des études auprès des consommateurs de prégabaline permettrait aussi de mieux comprendre les contextes de consommation en Belgique et les motivations à l'usage, et d'identifier d'autres profils d'utilisateurs. Un travail de sensibilisation à différents niveaux est en cours<sup>14,33,34</sup> mais devrait être davantage poursuivi par le niveau fédéral et les instances officielles (e.a. INAMI, AFMPS).

## Recommandations à l'attention des médecins<sup>14,33</sup>

- ✓ Mener une **anamnèse médico-psychosociale approfondie**
  - Questionner l'indication thérapeutique, se procurer l'avis de spécialistes ou faire un bilan pour confirmer l'indication si possible surtout si nouveau patient ;
- ✓ Prendre en compte les **facteurs de risques** (jeune âge, genre masculin, douleurs chroniques, personnes présentant un trouble de l'usage de substances, faibles revenus, shopping médical) et également les personnes en **situation de migration** ;
- ✓ Être particulièrement attentif face à un **public cumulant les vulnérabilités**
  - Travailler la problématique à la source de la consommation ;
- ✓ Favoriser un **accompagnement multidisciplinaire** ;
- ✓ Attention aux poly-consommations actives : vigilance accrue avec les **dépresseurs du système nerveux central** (potentialisation) tels l'alcool, les opiacés et les benzodiazépines ;
- ✓ Être **prudent** chez les personnes âgées, les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale chronique, de pathologie neurologique, respiratoire ou cardiaque ;
- ✓ A éviter chez la **femme enceinte et allaitante** ;
- ✓ Ne pas prescrire à une **posologie > 600 mg** de prégabaline par jour ;
- ✓ **Ne pas prescrire trop rapidement** - le sevrage peut être dangereux : prévoyez un arrêt dégressif (1 semaine minimum) ;
- ✓ **Porter plainte** auprès de la police si découverte de fausse prescription.

## CONCLUSION

Cette étude, malgré ses limites, doit être considérée comme un signal d'alarme face à une problématique émergente. Le mésusage de prégabaline ne semble en effet pas épargner la Belgique francophone et surtout la Région bruxelloise. Actuellement, il semble toucher principalement les publics précarisés (en particulier les populations migrantes), mais peut également selon nos données concerner des personnes plus insérées présentant des douleurs chroniques. Cette molécule, souvent consommée en association avec d'autres substances, n'est pas sans danger et exige une évaluation de la balance risque-bénéfice et une certaine prudence par les prestataires de soin. Des études à plus grande échelle et s'intéressant directement aux pratiques d'usage des patients sont nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène.

**Suite au communiqué de l'INAMI du 21 février 2023 appelant à la vigilance par rapport à la prescription de prégabaline, nous tenons à rappeler que les situations de trafic de substances sont minoritaires et que la majorité des personnes faisant un mésusage de prégabaline sont des personnes en souffrance qu'il convient d'accueillir et de soigner sans a priori et dans les meilleures conditions possibles.**

**Conflits d'intérêt : néant.**

**Annexe :** Questionnaire à destination des MG disponible sur le site de l'AMUB :

<https://www.amub-ulb.be/revue-medicale-bruxelles/article/questionnaire-pregabaline-belgique>

## BIBLIOGRAPHIE

1. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. (Dernière consultation le 30/08/2022). Résumé des caractéristiques du produit Pregabaline [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8888>
2. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS drugs* 2016;30:647-54.
3. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(8):953-8.
4. Bulletin d'addictovigilance du CHU de Toulouse, France. (Dernière consultation le 30/08/2022). Bulletin n°11 sur la pregabaline. [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin\\_d\\_addictovigilance\\_no11\\_pregabaline-2.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_addictovigilance_no11_pregabaline-2.pdf).
5. Site du Collège National Français de Pharmacologie Médicale. (Dernière consultation le 30/08/2022). Données sur la Prégabaline [Internet]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline>
6. Baird CR, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. *Eur Addict Res.* 2014;20(3):115-8.
7. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R *et al.* Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction.* 2017;112(9):1580-9.

8. Sason A, Adelson M, Schreiber S, Peles E. Pregabalin misuse in methadone maintenance treatment patients in Israel: Prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:8-11.
9. Peles E, Sason A, Schreiber S, Adelson M. Pregabalin Misuse: Motives, Pattern, and Knowledge about Its Risks among Patients in Methadone Maintenance Treatment. *J Psychoactive Drugs.* 2021;53(3):238-46.
10. Brennan R, Van Hout MC. "Bursting the Lyrica bubble": experiences of pregabalin use in individuals accessing opioid agonist treatment in Dublin, Ireland. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2020, 22(6):5-13.
11. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1260-9.
12. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(2):197-204.
13. Herbert M, Gallien M, A RISING TIDE: Trends in production, trafficking and consumption of drugs in North Africa Global Initiative Against Transnational Organized Crime. May 2020.
14. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2021. <https://www.cbip.be/fr/articles/3259?folia=3257>
15. Stévenot C, Hogge M. Tableau de bord de l'usage de drogues et ses conséquences socio-sanitaires en Région de Bruxelles-Capitale. Bruxelles : Eurotox, 2022. <https://eurotox.org/2022/05/20/tableaux-de-bord-2021-de-lusage-de-drogues-et-ses-consequences-socio-sanitaires/>
16. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):695-701.
17. Site de Solidarités Santé dépendant du Ministère de la Santé française : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) (DSM-IV), Washington DC: American Psychiatric Association. 1994.
19. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. (Dernière consultation le 30/08/2022). Résumé des caractéristiques du produit Gabapentine [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8870>
20. Dufayet L, Care W, Deheul S, Laborde-Casterot H, Nisse P, Langrand J *et al.* Increase in pregabalin recreational use in adolescents in France. *null.* 2021;59(11):102-730.
21. Roquefort A, Suderie G, Albiisson A, Phénomènes émergents liés aux drogues en 2020, Toulouse site, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Juin 2021
22. Poulin J, Selis M. Prégabaline - Etat des lieux en Région de Bruxelles-Capitale. Bruxelles: Transit asbl. 2021.
23. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin ? A systematic Review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(12):1185-215.
24. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2017;174:58-64.
25. Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol.* 2019;43(7):564-70.
26. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs.* 2021;81(1):125-56.
27. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2019;365:l2147.
28. Schifano F, Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(5):659-60.
29. World Drug report 2020. 5th booklet. (Consulté le 05/09/2022). <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/socioeconomic.html> [Internet].
30. Buchman DZ, Skinner W, Illes J. Negotiating the Relationship Between Addiction, Ethics, and Brain Science. *AJOB Neurosci.* 2010;1(1):36-45.
31. Office belge de statistiques : <https://statbel.fgov.be/fr/>, consultations : « *nouveaux-de-pauvrete-en-2021* » et « *themes/population/origine* »
32. Coutens B, Mouledous L, Stella M, Rampon C, Lapeyre-Mestre M, Roussin A *et al.* Lack of correlation between the activity of the mesolimbic dopaminergic system and the rewarding properties of pregabalin in mouse. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(7):2069-82.
33. Richelle L, Hogge M. Fiche pratique- Mésusage de la prégabaline. <https://eurotox.org/wp/wp-content/uploads/Lyrica-fiche-pratique-ULB-Eurotox-1.pdf>
34. Richelle L, Hogge M. Recommandations Lyrica DMG-Eurotox: (Microsoft Word - Recommandations pr\351gabaline) (eurotox.org)

*Travail reçu le 20 septembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 2023.*

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. RICHELLE

Faculté de Médecine (ULB)

DMG - Unité de Recherche en Soins primaires

Route de Lennik 808 - CP 612 - 1070 Bruxelles

E-mail : [lou.richelle@ulb.be](mailto:lou.richelle@ulb.be)



# La violence sexuelle vécue au cours de l'enfance : définitions, prévalence et problématique. Synthèse

*Childhood sexual abuse: definitions, prevalence and issues. Synthesis*

THOMAS P.

Département de Médecine générale, Unité de Recherche en Soins primaires URSP-ULB, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Ce travail est le premier d'une série d'articles sur le thème des violences sexuelles. La prévalence des abus vécus dans l'enfance est estimée à 12,7 % à travers le monde. Ce chiffre est probablement sous-estimé pour plusieurs raisons : un manque de clarté et de consensus dans les définitions, une problématique de tabou, des différences culturelles, des biais de mémorisation ou encore de prévarication.

Les adultes ayant survécu à des abus sexuels durant l'enfance peuvent présenter, au cours de leur vie, de nombreuses difficultés : physiques, psychologiques et comportementales. Toutefois, à cause de ces différents biais, ces conséquences sont probablement sous-estimées. En effet, selon le type de traumatisme subi, les conséquences ne seront pas les mêmes. C'est pourquoi, dans cet article, nous revenons sur les différentes définitions employées et que nous en choisissons la plus précise. Enfin, nous discutons du suivi médical souvent chaotique des adultes ayant survécu à de tels abus, et sur l'intérêt d'un dépistage par les soignants.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 106-110

Doi : 10.30637/2023.22-035

Mots-clés : Abus d'enfants, sexuel [MeSH], Abus sexuel d'enfant, Expériences négatives dans l'enfance, Prévalence [MeSH], Dépistage

## ABSTRACT

This work is part of a series of articles about sexual violence. The prevalence of child sexual abuse is estimated at 12.7% worldwide. This figure is probably underestimated for several reasons: a lack of clarity and consensus in the definitions, taboo issues, cultural differences, recall bias or prevarication.

Adult survivors of childhood sexual abuse may experience many challenges over the course of their lives: physical, psychological and behavioral. However, because of these different biases, these consequences are probably underestimated. Indeed, depending on the type of trauma suffered, the consequences will not be the same. This is why, in this article, we come back to the different definitions used and we choose the most precise. Finally, we discuss the often-chaotic medical follow-up of adults who have survived such abuse, and the value of screening by caregivers.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 106-110

Doi : 10.30637/2023.22-035

Key words : Child Abuse, Sexual [MeSH], Child sexual abuse, Adverse Childhood Experiences, Prevalence [MeSH], Screening

## OBJECTIF DE L'ARTICLE

Les violences sexuelles à l'encontre des enfants sont un problème de santé publique. Concernant ce sujet précis, personne ne semble d'accord. Tout semble nébuleux. La littérature scientifique se heurte à plusieurs écueils. On retrouve, selon les études, des écarts spectaculaires en matière de prévalence avec des chiffres allant de 0,2 % à 47,2 %. Mais il y a également des différences même dans les termes employés. Il en découle des études avec des résultats divergents quant aux conséquences à l'âge adulte (par exemple dans l'étiologie du syndrome de fibromyalgie).

Ce premier article propose de parcourir le thème des violences sexuelles exercées à l'encontre des enfants. Nous aimerions apporter une définition claire et consensuelle. Enfin, nous aimerions apporter un éclairage sur les divergences entre les différentes études. Ce travail préliminaire va permettre de poser des bases pour les articles suivants.

## INTRODUCTION

### Contexte

Les violences sexuelles sont fréquentes et ubiquitaires, à tel point que c'en est un problème de santé publique. Elles concernent des personnes de tout âge, de tout niveau d'éducation et de toutes classes socioéconomiques et culturelles<sup>1</sup>. Selon le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), au cours de leur vie, plus d'une femme sur trois et presque un homme sur quatre expérimentent une violence sexuelle et selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), un tiers des adolescentes déclare avoir subi une initiation sexuelle forcée.

La littérature révèle au moins deux problématiques en matière de violence sexuelle. La première, c'est l'absence d'étude sur les hommes victimes de violences sexuelles ainsi que sur les femmes auteures de ce type de violence. La seconde problématique, c'est que les études concernant les violences sexuelles s'intéressent principalement aux violences qui ont lieu dans le cadre de violences conjugales ou intrafamiliales. Or, selon le rapport de l'OMS<sup>1</sup> sur ces dernières ne correspondent qu'à 50 % de l'ensemble des violences sexuelles.

### La violence sexuelle et le viol

En Belgique, l'âge de la majorité sexuelle est fixé à 16 ans. Si l'âge du mineur se situe entre 14 et 16 ans, il peut consentir librement à un rapport sexuel si la différence d'âge n'est pas supérieure à trois ans.

L'Organisation mondiale de la Santé définit la violence sexuelle comme suit : « *tout acte sexuel, tentative pour obtenir un acte sexuel, commentaire ou avances de nature sexuelle, ou actes visant à un trafic ou autrement dirigés contre la sexualité d'une personne en utilisant la coercition, commise par une personne indépendamment de sa relation avec la victime, dans tous les contextes, y compris, mais sans s'y limiter, le foyer et le travail* ».

La coercition est considérée comme le recours à la force. Cette force peut être physique ou psychologique par l'utilisation du chantage, de la menace ou de l'intimidation psychologique. Il est également question de violence sexuelle quand la personne agressée est dans l'incapacité de donner son consentement. Qu'il s'agisse d'une personne ivre, droguée, endormie ou encore si la personne n'est pas capable de comprendre mentalement la situation (enfance, maladie, handicap).

La violence sexuelle comprend notamment le viol et l'OMS en donne la définition suivante : « *tout acte de pénétration, même légère, de la vulve ou de l'anus imposé notamment par la force physique au moyen du pénis, d'autres parties du corps ou d'un objet* ».

La violence sexuelle exercée à l'encontre des enfants n'est pas clairement définie mais elle est intégrée dans les formes et contextes de la violence sexuelle.

Au niveau du Code pénal – belge et français – la définition est un peu différente. Si l'on prend la loi belge, l'article 375<sup>3</sup> du code pénal définit le viol comme : « *Tout acte de pénétration sexuelle, de quelque nature qu'il soit et par quelque moyen que ce soit, commis sur*

*une personne qui n'y consent pas, constitue le crime de viol. Il n'y a pas consentement notamment lorsque l'acte a été imposé par violence, contrainte ou ruse, ou a été rendu possible en raison d'une infirmité ou d'une déficience physique ou mentale de la victime* ».

La première problématique que l'on peut soulever est l'exemple d'une fellation forcée. Selon le code pénal belge, il s'agit d'un viol mais pas selon la définition de l'OMS. La deuxième problématique est que bien souvent on ne différencie pas les adultes et les enfants. Comment peut-on tirer des conclusions sur les effets à long terme des violences sexuelles si on ne sélectionne pas mieux la population étudiée à savoir uniquement des enfants ? Par ce biais de sélection, on peut imaginer que les adultes ont pu mettre en place des stratégies de défense pour faire face à leur trauma et que les conséquences à long terme chez eux sont différentes de celles des enfants. Dans cette réflexion, nous essaierons de connaître l'âge de la victime au moment des faits.

### Les violences exercées à l'encontre des enfants

Quand il est question de violence à l'encontre des enfants, on retrouve dans la littérature scientifique cinq termes importants (tableau 1) que nous allons définir en nous basant sur l'étude de Bernstein à propos du questionnaire validé CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*)<sup>4</sup>.

### Les violences sexuelles exercées à l'encontre des enfants

Si nous nous penchons plus spécifiquement sur la définition des abus sexuels sur mineurs nous retrouvons un terme général : « *Child Sexual Abuse* ». Kloppen<sup>5</sup> en propose une définition détaillée (tableau 2).

Cette définition plus détaillée est importante. Elle va guider nos réflexions et nos critiques tout au long de ce travail. Par ailleurs, on peut déjà mettre en évidence deux difficultés.

### Difficultés entre la théorie et le terrain

#### *Les violences ne sont jamais isolées*

Notre sujet d'étude se penche spécifiquement sur les abus sexuels sur mineurs. Cependant, ce sujet ne sera probablement jamais isolé d'autres phénomènes de violence. Si l'on prend l'exemple de l'inceste, si l'auteur de violence est le tuteur de l'enfant, alors en abusant sexuellement de lui, il ne répond ni à ses besoins émotionnels ni à ses besoins physiques. Il y a donc un amalgame entre l'abus sexuels et les négligences physiques et émotionnelles. On peut supposer qu'il y a un enchevêtrement entre les différentes formes de violences de façon plus générale. Cette hypothèse est confirmée dans la littérature scientifique par de nombreuses études qui mettent en lumière ce phénomène de cooccurrence<sup>6-8</sup>.

Tableau 1

## Définitions des différents types de violences.

Type de violence	Définition
Négligence émotionnelle	Echec des tuteurs légaux à répondre aux besoins émotionnels et psychologiques de base des enfants, y compris l'amour, l'appartenance, l'affection et le soutien.
Négligence physique	Echec des tuteurs légaux à subvenir aux besoins physiques de base d'un enfant, y compris nourriture, abri, vêtements, sécurité et soins de santé.
Abus émotionnel	Comportement ou agression verbale humiliante ou dégradante exercée sur un enfant de moins de 18 ans par une personne plus âgée ou un adulte
Abus physique	Agression physique exercée sur un enfant de moins de 18 ans par une personne plus âgée ou un adulte qui pourrait le blesser.
Abus sexuel	Conduite ou contact sexuel exercée sur un enfant de moins de 18 ans par une personne plus âgée ou un adulte.

Tableau 2

## Définition des abus sexuels dans l'enfance.

« L'implication d'un enfant dans une activité sexuelle qu'il ou elle ne comprend pas entièrement, ou pour lequel il ne peut donner un consentement éclairé, ou pour lequel l'enfant n'est pas totalement préparé au niveau de son développement ou encore tout ce qui contrevient aux lois ou aux tabous sociétaux. Les enfants peuvent subir des abus de la part d'adulte ou d'autres enfants qui sont, en vertu de leur âge, en position de responsabilité, de confiance ou de pouvoir. Ces abus peuvent être répartis en 3 catégories : ceux avec pénétrations (y compris orales) ; ceux avec contacts physiques (attouchements sexuels) et enfin ceux sans contact physique (exhibition, etc.) »

## Les différentes formes de violences n'ont pas le même impact

Dans les publications scientifiques qui traitent des violences infligées aux enfants, on retrouve surtout le concept « d'enfants maltraités » (*maltreatment*) ou bien des termes comme « ACE » (*Adverse Childhood Experiences*) qui correspondent à des formes indéfinies de difficultés. Dans ces difficultés, au sens large, qui peuvent perturber le développement des enfants, on retrouve : le divorce des parents, le harcèlement scolaire ou encore le fait d'avoir été victime d'abus physique et/ou sexuel<sup>9</sup>.

De manière intuitive, il semblerait logique que les impacts potentiels sur le devenir de l'enfant varient en fonction de la gravité des difficultés. Cependant, ces fameuses « ACE » mettent différents traumas sur un même niveau, ce qui pose un gros problème. En effet, l'impact d'un traumatisme comme le harcèlement scolaire, est probablement différent de l'impact d'un traumatisme à caractère sexuel.

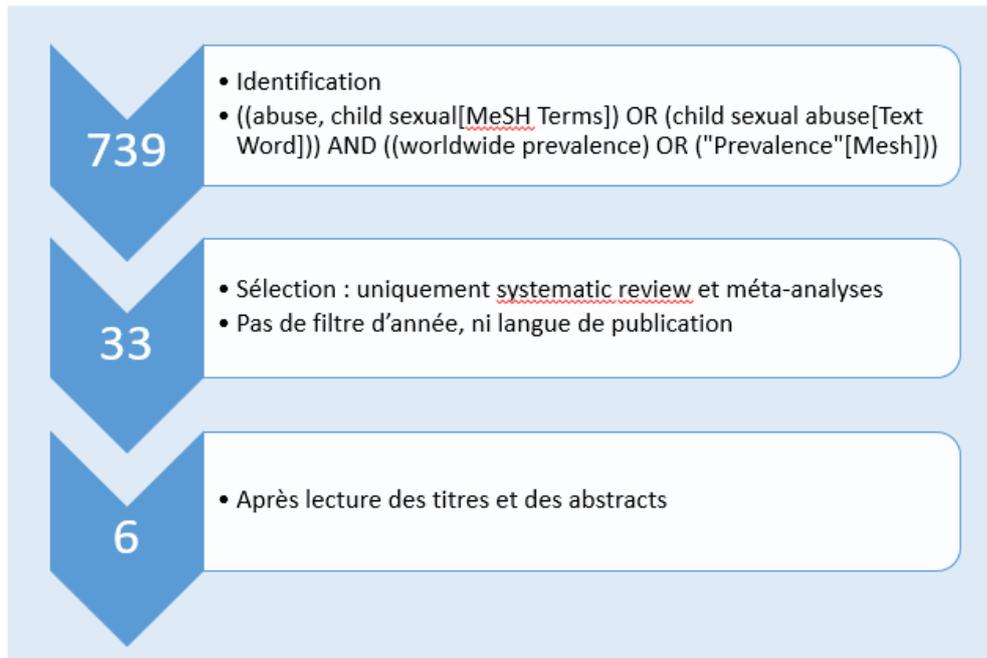
D'ailleurs, une étude menée sur les conséquences comportementales, auprès de 977 personnes, met en évidence des différences entre un groupe ayant subi, dans l'enfance, des mauvais traitements sans abus sexuel et un autre groupe ayant subi des abus sexuels<sup>10</sup>. En 2012, Norman et son équipe ont publié une méta-analyse sur les conséquences à long terme des abus physiques et émotionnels ainsi que de la négligence<sup>11</sup>. Mais qu'en est-il spécifiquement des abus sexuels étudiés isolément ?

Le manque de précision dans les termes employés et le manque de consensus dans les définitions conduit parfois à des aberrations. Par exemple, des chercheurs démontrent l'absence d'association significative entre les abus sexuels et la fibromyalgie. Mais quand les mêmes auteurs considèrent l'abus sexuel comme étant un viol, alors, ils retrouvent une association statistiquement significative<sup>12</sup>. Dans cette étude, la notion d'abus sexuel comprend aussi bien les violences sexuelles avec et sans contact ainsi que les violences avec pénétration. Sans minimiser l'horreur de ces violences, il semble assez logique qu'une violence sexuelle sans contact (comme montrer des images pornographiques à un enfant) aura moins d'impact au long cours que des violences sexuelles avec contact (comme le viol).

## MÉTHODOLOGIE

Sur PubMed, nous avons utilisés les termes MeSH suivants : « *Child Abuse, Sexual* » [MeSH], « *Child sexual abuse* », « *Adverse Childhood Experiences* », « *Prevalence* » [MeSH] et « *worldwide prevalence* » sans critère de langue ni d'année de publication.

Cette recherche correspond à 739 études. Nous avons sélectionné les niveaux de preuves élevés à savoir les méta-analyses et revues systématiques, ce qui correspondait à 33 articles (voir diagramme de flux). Après lecture des titres et des abstracts nous n'avons gardé que 6 articles. En effet, dans la majorité des cas, les articles rapportaient des prévalences propres à un seul pays.



## RÉSULTATS

Le rapport de 2002 de l'OMS sur la violence ne s'intéresse pas à l'âge de la victime lors des abus sexuels. Ce qui signifie que les prévalences d'abus sexuel subis à l'âge adulte ou dans l'enfance sont confondus. Néanmoins, dans un tableau sur les premières relations sexuelles des adolescents, on retrouve de fortes variations dans les prévalences. En effet, la prévalence des relations sexuelles forcées varient entre 0,2 % pour les garçons de Nouvelle-Zélande à 47,2 % pour les adolescentes des Caraïbes<sup>13</sup>. Dans les recommandations de bonnes pratiques de l'OMS, en 2017, sur la prise en charge des enfants et adolescents victimes de violences sexuelles, cette prévalence varie de 3 à 8 % pour les garçons et elle est estimée entre 9 et 20 % pour les filles<sup>14</sup>. Concernant la prévalence spécifique pour les femmes, elle a été estimée à 24 %, dans une méta-analyse menée à partir de 48 articles, comprenant 22.224 femmes réparties sur 16 pays<sup>15</sup>.

Dans les études menées en première ligne de soins, le pourcentage de personnes ayant survécu à des abus sexuels durant l'enfance varie entre 3 et 33,2 %<sup>16</sup>. Une méta-analyse reprenant 217 publications pour un total de presque 10 millions de participants évaluait à l'échelle mondiale la prévalence des abus sexuels sur mineurs à 12,7 %<sup>17</sup>.

Estimer la prévalence des abus sexuels dans l'enfance est compliqué pour plusieurs raisons.

### a. Phénomène sous-rapporté

Ces événements sont sous-rapportés. Derrière le silence des victimes, il y a plusieurs mécanismes : honte, déni, culpabilité, interdiction, coercition, tabous.

### b. Variations dans les définitions

Il y a de grandes variations dans les définitions ce qui

explique une variation considérable dans les taux de prévalence<sup>18</sup> (cfr *supra*).

### c. Différences culturelles

La divulgation des abus est plus acceptable dans certaines régions du monde, notamment selon le type de culture. Cette divulgation est plus compliquée dans les cultures collectivistes comme l'Asie par exemple, où l'on retrouve les taux de prévalence les plus bas. À contrario, dans les cultures individualistes comme l'Australie, par exemple, les gens ont plus de facilité à divulguer leurs expériences sexuelles et donc les potentiels abus, ce qui explique qu'on y retrouve un plus haut taux d'abus sexuels<sup>19</sup>.

### d. Biais de prévarication

Une des raisons qui explique la disparité des chiffres est aussi le fait que les victimes n'aient pas toujours conscience d'avoir été abusées. Lorsqu'elles sont interrogées, elles omettent de dire – inconsciemment – qu'elles ont été victimes d'abus, c'est ce qu'on appelle un biais de prévarication.

En 2015, dans une méta-analyse reprenant 28 études et concernant 5.917 femmes, Wilson met en évidence que plus de la moitié (60,4 %) des victimes de viol ne reconnaissent pas leur expérience sexuelle non désirée comme étant un viol<sup>20</sup>. En effet, la plupart des victimes n'en avaient pas conscience car elles n'avaient pas réalisé la nature même de l'évènement. Elles définissaient donc leur agression comme une mauvaise expérience ou « *bad sex* ». Une remarque nous vient alors à l'esprit : si l'on dépiste les abus sexuels, peut-être que plus de la moitié des gens interrogés n'en auront pas forcément conscience..

### e. Biais de rappel

Il y a enfin la problématique du biais de rappel ou encore appelé biais de mémorisation<sup>21</sup>. Dans les cas de traumatismes et en particulier dans les agressions

sexuelles, il y a un phénomène de dissociation qui va perturber la mémoire des victimes. La psychiatre Muriel Salmona appelle cette mémoire altérée la mémoire traumatique<sup>22</sup>. Dans les enquêtes cas-témoins, le biais de rappel est présent or, c'est à partir de ce type d'enquête que sortent les statistiques.

## DISCUSSION : LE PARCOURS MÉDICO-CHIRURGICAL DES VICTIMES D'ABUS

Les victimes d'abus sexuels consultent des soignants car elles ressentent des effets à long termes des violences sexuelles<sup>23</sup>. Ces victimes surconsommant les soins de santé. Qu'il s'agisse d'hospitalisations, de consultations aux urgences, de consultations chez un généraliste ou un spécialiste y compris en santé mentale<sup>24-27</sup>.

On retrouve dans la littérature scientifique, et plus spécifiquement dans les études phénoménologiques, des récits alarmants sur le parcours des adultes ayant survécu à des abus sexuels dans l'enfance qui font face aux systèmes de soins sourds face à leurs souffrances<sup>28</sup>. Dans une étude publiée dans le *British Medical Journal*, les chercheurs rapportent l'histoire de 7 jeunes adultes âgés de 22 à 39 ans qui ont consulté en moyenne 18 soignants et ont subi 8 interventions chirurgicales avant de consulter des spécialistes dans le domaine de la santé mentale. Les abus sexuels n'ont été reconnus que de façon tardive<sup>29</sup>. Une autre étude portant sur 80 femmes et comprenant un groupe

contrôle, met en évidence que les victimes d'abus sexuels étaient statistiquement plus à risque de subir une opération et de surconsommer des soins de santé<sup>30</sup>.

Les violences sexuelles ont tellement d'impacts à long terme tant sur la santé physique, que mentale et sociale que nombreuses études y compris le collège américain des gynécologues et des obstétriciens (ACOG) recommandent un dépistage systématique des violences sexuelles auprès des femmes<sup>31-32</sup>.

Pourtant, les soignants de première ligne et les gynécologues ne dépistent pas les abus sexuels vécus dans l'enfance auprès de leurs patients adultes<sup>33</sup>. En effet, en interrogeant 488 femmes qui avaient consulté un gynécologue, des chercheurs Suédois ont mis en évidence que les soignants n'avaient pas posé la moindre question à la majorité des femmes (entre 76 et 99 %)<sup>34</sup>.

Cette remarque sur le dépistage sera développée plus en profondeur dans un prochain article.



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

## CONCLUSION

La problématique rencontrée pour obtenir des données correctes de prévalence sur les abus sexuels dans l'enfance est avant tout un problème de définitions. Il y a, à la fois un manque de consensus et, en même temps, il y a l'utilisation de terme fourre-tout comme les « ACE ». Ce problème de santé publique est donc probablement sous-évalué.

Dans la prolongation de ce travail, nous mènerons une revue de la littérature systématique sur les conséquences à long terme des abus sexuels dans l'enfance. Des conséquences tant physiques, que psychiatriques et que comportementales. Nous traiterons par ailleurs de sujets plus spécifiques comme les violences sexuelles exercées à l'encontre des migrants et les risques d'iatrogénie auprès des victimes d'abus.

**Conflits d'intérêt : néant.**

Travail reçu le 4 avril 2022 ; accepté dans sa version définitive le 7 juin 2022.

### CORRESPONDANCE :

P. THOMAS  
Faculté de Médecine (ULB)  
Département de Médecine générale, Unité de Recherche en Soins primaires URSP-ULB  
Campus Erasme – Route de Lennik 808 \_ 1070 Bruxelles  
E-mail : Pol.Thomas@ulb.be

# Les protéines liant les odeurs, les protéines chimiosensorielles et les protéines Niemann-Pick type C2 des insectes contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19 : transport et dégradation des lipides de la capsid virale

*Insect OBPs, CSPs and NPC2s for control of SARS-CoV-2 and COVID-19: transport/degradation of viral capsid lipids*

PICIMBON J.-F.

Biotechnology Research Center, Shandong Academy of Agricultural Sciences, Jinan, Shandong, China

School of Bioengineering, Qilu University of Technology, Jinan, Shandong, China

Science and Technology Service Platform of Shandong Academy of Sciences, SDAS Foreign Students Pioneer Park, Jinan, China

## RÉSUMÉ

Cet article décrit en hypothèse une nouvelle voie thérapeutique qui pourrait être utilisée pour cibler le SARS-CoV-2. Nous nous basons sur les protéines liant les odeurs (OBP). Ces protéines auraient pour fonction d'augmenter la solubilité des molécules odorantes hydrophobes et de les transporter jusqu'aux récepteurs du neuro-épithélium olfactif (RO). Ces protéines sont encore assez mal connues et mal étudiées chez l'humain. Cependant, de nombreuses familles de protéines sont apparues chez les insectes et sont connues pour interagir avec de longues chaînes lipidiques (C12-C18) semblables aux constituants principaux du péplos de la particule virale : 1) les protéines liant les phéromones (PBP) ; 2) les protéines chimiosensorielles (CSP) et 3) les protéines Niemann-Pick de type C2 (NPC2). PBP, CSP, NPC2 largement décrites dans les antennes des insectes sont connues pour transporter l'acide palmitique, l'acide linoléique et l'acide oléique jusqu'aux enzymes du métabolisme des composés xénobiotiques (les cytochrome-oxydases). Pour l'instant, l'hypothèse est une action du virus sur les cellules de soutien via fixation de la protéine spike sur les récepteurs angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), mais la surface du virus est recouverte de ces lipides. L'injection de PBP, CSP ou NPC2 d'insectes pourrait donc contrecarrer l'infection par les particules du virus SARS-CoV-2. Les sites actifs « lipide » des PBP, CSP et NPC2 pourraient permettre le développement de nouvelles thérapies ciblant directement le virus responsable de la COVID-19. Des protéines qui peuvent interagir avec les lipides de la capsid et les présenter aux enzymes dans les voies métaboliques sont des molécules de choix pour tenter d'encapsuler le SARS-CoV-2 dans des niches hydrophobes et de le transporter vers les sites de dégradation.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 111-122

Doi :10.30637/2023.21-078

Mots-clés : OBP, CSP, NPC2, Médecine, Covid

## ABSTRACT

This paper proposes a potential therapeutic approach that could be utilized to combat SARS-CoV-2 infection. Our research is based on odor binding proteins (OBPs) and lipocalins, which are small soluble proteins found in high concentration in the mucus of the nose in most mammals, including humans. These OBP proteins, which are found near the sensory dendrites, would be responsible for increasing the solubility of hydrophobic odorant molecules and transporting them throughout the mucus that bathes the olfactory receptors (ORs), seven transmembrane proteins in the sensory dendrites. In humans, these proteins are still poorly understood and investigated. In insects, however, there is a whole battery of proteins that have been extensively studied and are known to interact with long lipid chains (C12-C18), which are similar to the main constituents of viral particles: pheromone-binding proteins (PBPs), chemosensory proteins (CSPs) and Niemann-Pick Type C2 (NPC2s). At present, spike protein binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors and interfere with cell functions, but the virus's surface is covered in C18 lipids. OBPs, PBPs, CSPs, and NPC2s are known to transport palmitic acid (C18), linoleic acid (C18:2), and oleic acid (C18:1) to xenobiotic metabolizing enzymes in insect antennae (cytochrome oxidases). As a result, proteins like OBPs, PBPs, CSPs, NPC2s, and/or other lipid chain transporters may lead to a new molecular approach against coronavirus infection: proteins that can bind lipids like odorant molecules on aqueous nasal mucus can probably also bind lipid chains on viral surface, which could be highly promising in terms of trapping any new SARS or COVID-19 virus variation in a hydrophobic pocket and/or leading to a viral particle without an outside protecting envelope.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 111-122

Doi : 10.30637/2023.21-078

Key words : Odorant-Binding Protein, Chemosensory Protein, Niemann-Pick Type C2, Medicine, Covid

## INTRODUCTION

L'olfaction et le goût qui marchent de pair ont reçu une attention bien particulière plutôt récemment avec le développement de la crise sanitaire et la pandémie mondiale comme on en voit rarement dans l'histoire de l'Homme, liée à un nouveau type de virus, une souche proche du « SARS » (« Syndrome Respiratoire Aigu Sévère », SARS-CoV-2), un coronavirus, i.e. un virus à ARN en forme de couronne (Coronaviridae), qui provoque et transmet une maladie respiratoire émergente hautement infectieuse, communément appelée la COVID-19<sup>1</sup>. Dans cette maladie associée au virus SARS-CoV-2, le système sensoriel est sévèrement affecté par l'infection. Les modifications de l'odorat et du goût sont même des marqueurs importants de la maladie<sup>2</sup>.

## LES PROTÉINES LIANT LES ODEURS, UN MARQUEUR IMPORTANT DE LA COVID-19 ?

Il y a plusieurs systèmes qui peuvent être altérés pour l'olfaction lors d'infections virales dont le SARS-CoV-2. La disparition (par desquamation) des cils olfactifs où sont situés les récepteurs olfactifs (RO) est une voie possible pour expliquer l'anosmie récurrente à la COVID-19<sup>3</sup>. Une autre voie possible est l'infection des cellules accessoires qui bordent les neurones sensoriels car ces cellules dites de soutien portent les sites d'ancrage du SARS-CoV-2, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et l'enzyme protéase transmembranaire à serine 2 (TMPRSS2). Le virus SARS-CoV-2 pourrait alors envahir le SNC à l'interface neuro-muqueuse via les fibres des axones des neurones sensoriels<sup>4-6</sup>. La persistance du virus à l'interface nerf-mucus, et en particulier dans les structures dévolues au traitement de l'information olfactive, les glomérules du bulbe olfactif, précisément là où les axones des neurones récepteurs olfactifs font synapses avec les dendrites des cellules mitrales du bulbe, est un point important pour entrevoir l'existence d'un autre système pouvant être altéré pour l'olfaction (et le goût) lors d'infections virales de type SARS-CoV-2. La présence d'une forte concentration de protéines liant les odeurs (« OBP »), à la périphérie des neurones sensoriels et dans les cellules de soutien, à l'interface nerf-mucus, dans le nez et les sinus, vers la trachée et les bronches, au principal point de passage de l'air entrant et sortant des poumons, des aérosols et des gouttelettes respiratoires, pourrait suggérer leur implication dans le système nerveux périphérique et la COVID. Du bulbe aux RO, il y a plusieurs systèmes neurobiologiques qui peuvent être altérés pour l'olfaction, mais les OBP pourraient être la première étape lors d'infections virales dont le SARS-CoV-2.

La distinction entre les deux systèmes nerveux, central et périphérique, i.e. le cerveau et le nez, pourrait conduire à l'identification de transporteurs moléculaires spécifiques du SARS-CoV-2, à savoir non pas les récepteurs olfactifs (RO) mais de petites protéines solubles capables de lier les molécules odorantes à la périphérie des RO, i.e. les OBP, synthétisées dans les

cellules accessoires (cellules de soutien) des neurones olfactifs et extrêmement abondantes dans le mucus nasal où elles participeraient activement au transport et au filtrage d'une molécule semblable aux lipides, l'odeur (figure 1).

## BASES ANATOMIQUES ET MOLÉCULAIRES DES CILS OLFACTIFS

Dans cette hypothèse du rôle des OBP dans l'olfaction et la COVID, il est nécessaire de comparer le système olfactif périphérique des humains et des mammifères avec celui des insectes. Au niveau des cils chimiosensoriels, l'organisation anatomofonctionnelle de la muqueuse olfactive des mammifères dont l'homme, présente de fortes similitudes avec les structures des organes chimiosensoriels décrites chez les insectes (la structure « du » sensille, structure cuticulaire dont la fonction est l'entrée des molécules sensorielles). Des facteurs importants, tels que la position des RO et la structure chimique des molécules odorantes, sont partagés avec les insectes. Comme largement expliqué dans l'étude des lépidoptères et des papillons de nuit (Hétérocères), les cils olfactifs observés en microscopie électronique montrent une structure fonctionnelle claire. C'est un système de pores tubulaires (sites d'entrée des molécules odorantes) qui relie l'air environnant aux RO<sup>7</sup>. Les structures physico-chimiques des molécules odorantes telles que les phéromones sexuelles des noctuelles sont généralement très hydrophobes, de longues chaînes carbonées à tête hydrophile (acétate, alcool ou aldéhyde), en tant que seule unité polaire de la molécule. Comme des lipides, les molécules odorantes à l'intérieur du cil doivent traverser un milieu aqueux, une barrière hydrophile naturelle, la lymphe sensorielle des insectes ou le mucus nasal des vertébrés, pour atteindre RO et les dendrites des neurones sensoriels (figure 1)<sup>7-8</sup>. De très fortes concentrations de petites protéines solubles dans la lymphe permettraient la solubilisation de molécules odorantes, ainsi que des chaînes lipidiques, prélude à leur transport jusqu'au RO et/ou vers diverses enzymes des voies métaboliques comme les cytochrome-oxydases P450 et les estérases dégradant l'odeur (ODE)<sup>9</sup>. « RO, ODE, OBP » forme la base moléculaire de la réception des signaux olfactifs à la périphérie du SNC (figure 1)<sup>7-9</sup>.

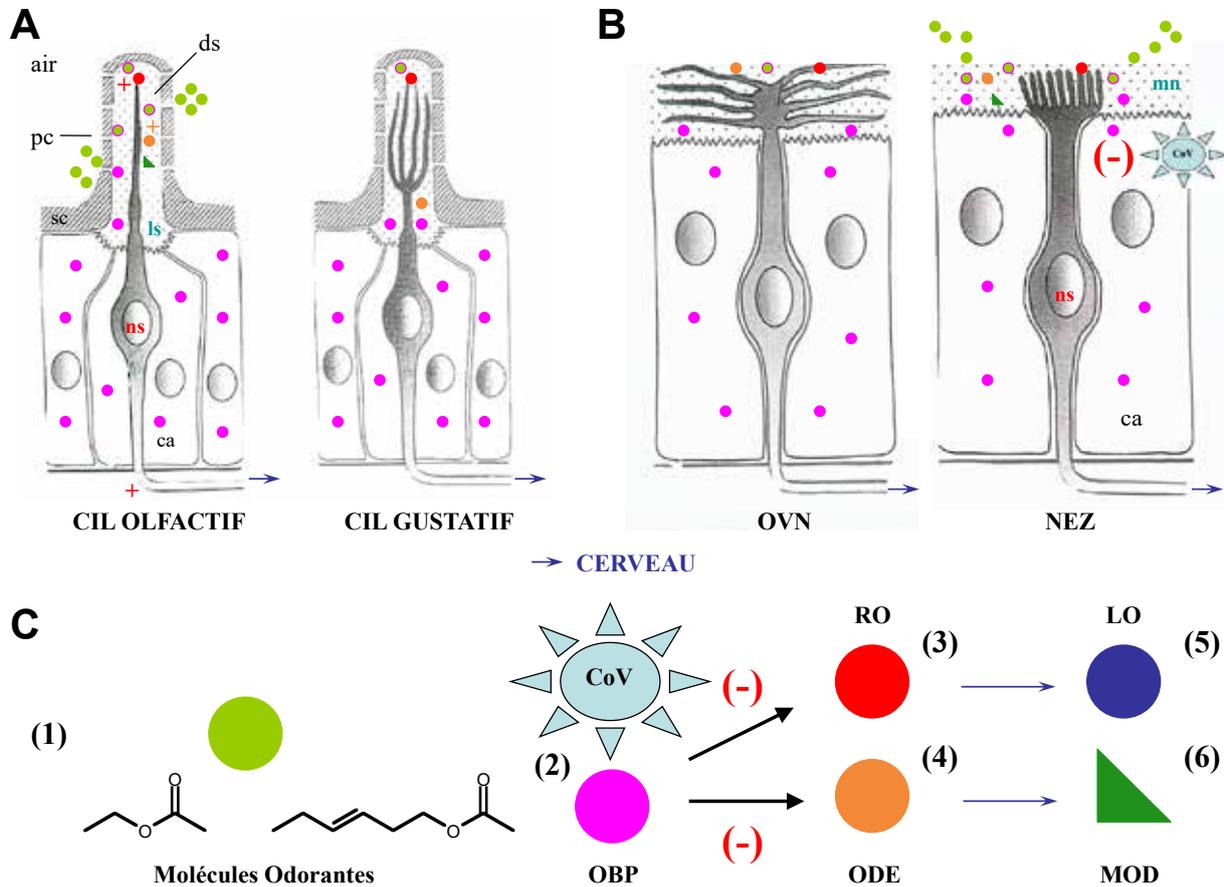
Chez les mammifères, y compris les humains, les microvillosités chimiosensorielles sont enfouies dans l'épithélium nasal (muqueuse olfactive) ou la structure appariée de l'organe voméronasal (OVN, ou organe de Jacobson, tube ou organe du conduit olfactif attaché au septum nasal, impliqué dans la détection des phéromones sexuelles). Le nez et l'OVN ont le même schéma tissulaire de base caractérisé par les terminaisons nerveuses du bouquet aboutissant à la phase aqueuse, la sécrétion de liquide extracellulaire (mucus nasal) dans laquelle toutes les molécules odorantes doivent être solubilisées afin d'interagir avec OR ou le complexe OR-ODE (figure 1)<sup>10-14</sup>. La fonctionnalité de l'OVN est très débattue chez l'Homme et serait plutôt de type vestigial puisque ce

tube est fermé. Cependant, comme chez les insectes et les mammifères, les interactions entre les domaines fonctionnels de RO, ODE et OBP constitueraient la base moléculaire de la perception olfactive humaine avec des

fonctions spécifiques, l'activation et le déclenchement des neurones sensoriels dans la muqueuse olfactive et l'induction de l'odorat (figure 1).

**Figure 1**

*Structure morphologique des cellules ciliaires chimiosensorielles des insectes et des mammifères.*



A. Système lymphociliaire de modalité olfactive et gustative des insectes. En vert, les molécules odorantes pénètrent dans les pores de la cuticule des cils. Les protéines de transport qui capturent les molécules odorantes lymphatiques sensorielles sont représentées en rose. Le complexe olfactif OBP-odeur est représenté en vert et rose. La protéine OBP transporte les molécules d'odeur à travers la lymphe vers les récepteurs olfactifs transmembranaires (RO, indiqués par le rouge). L'activation RO (+) est l'activation du neurone sensoriel (ns) et la propagation des signaux neuronaux (i.e., informations sur l'odorat) vers les centres intégratifs du cerveau (→). Après activation des récepteurs, les molécules odorantes sont transportées vers les enzymes de dégradation (orange) et inactivées (triangle vert).

ca : cellules auxiliaires ; ds : dendrites sensorielles ; ls : lymphe sensorielle ; ns : neurones sensoriels ; pc : pore (foramen) cuticulaire ; sc : surface cuticulaire (barrière entre l'air ambiant et le milieu interne) ;

B. Système mucociliaire de l'organe voméronasal des mammifères (OVN) et modalité olfactive périphérique du nez.

ca : cellules auxiliaires ; ds : dendrites sensorielles ; mn : mucus nasal ; ns : neurones sensoriels ;

C. Les principales étapes de l'odorat. Les molécules odorantes pénètrent dans la lymphe ou le mucus nasal (1), où elles interagissent avec les protéines de transport ou OBP (2). Le complexe olfactif OBP-odeur active des récepteurs sensoriels et olfactifs (3) et/ou des enzymes pour dégrader les substances xénobiotiques (4). Lorsque les récepteurs olfactifs sont activés, les impulsions neuronales sont reliées vers le bulbe olfactif, le premier relais de traitement de l'information chimiosensorielle dans le cerveau (5). L'activation enzymatique provoque le métabolisme des molécules odorantes, qui sont converties et inactivées (6).

LO : lobe olfactif ; MOD : molécule odorante inactivée ; OBP : protéine de liaison des odeurs/odorant binding proteins ; ODE : enzyme dégradant les odeurs/odorant degrading enzyme ; RO : récepteur olfactif.

« Les particules virales (CoV) agissent sur l'OBP produite par les cellules accessoires (ca), contournent le transport des odeurs (étape 2), inhibent l'activité fonctionnelle des récepteurs sensoriels RO et bloquent les enzymes de dégradation ODE (-) ».

## STRUCTURE ET FONCTION DES OBP CHEZ LES VERTÉBRÉS

Chez les animaux supérieurs, les lipocalines et les OBP sont caractérisées par une structure en feuillet  $\beta$  (huit brins avec une topologie répétée) et sont connues non seulement pour l'olfaction et le goût mais aussi pour leurs aspects multifonctionnels dans de très nombreux processus biologiques, de la maturation des spermatozoïdes aux réponses immunitaires ou aux interactions entre les cellules cancéreuses<sup>15-19</sup>. Ces petites protéines solubles sont très abondantes dans les sécrétions telles que: mucus sensoriel, larme, poison vénimeux et urine<sup>19-23</sup>. Par exemple, chez les rongeurs, l' $\alpha$ 2u-globuline (A2U) est importante pour le transport des « phéromones cardiovasculaires » (acides gras) vers l'urine, où elle fournit un marqueur sensoriel. Chez le hamster, l'aphrodisine libérée par la femelle est un écoulement vaginal qui, combiné à une odeur, stimule le comportement sexuel du mâle<sup>24</sup>. L'implication de la lipocaline homologue à

l' $\alpha$ 2u-globuline et l'aphrodisine dans la toxicité des morsures et des venins sont de nouveaux domaines de recherche sur les araignées, les batraciens, les chauves-souris, les guêpes de mer (cuboméduses), la pieuvre à anneaux bleus, le poisson-pierre, les reptiles et les scorpions. La lipocaline a été largement étudiée pour son rôle important dans le transport des odeurs, la communication chimique intraspécifique et la reproduction des mammifères. En particulier, les petites protéines (~19 kDa) solubles dans le mucus tout en formant des cavités hydrophobes telles que la lipocaline salivaire (SAL) produite par la glande sous-maxillaire de la bouche interviennent dans le transport et la perception de l'androsténone, la phéromone sexuelle du ver rat<sup>25</sup>. De la souris au porc, les structures des molécules odorantes, des phéromones sexuelles, des hormones stéroïdes, des lipides, des acides gras, des rétinoïdes et des dérivés naturels de la vitamine A sont tout aussi diverses que le groupe de protéines de transport décrites dans la super-famille OBP et lipocaline (tableau 1).

Tableau 1

Différentes familles de petites protéines solubles pour le transport de molécules hydrophobes: composés lipidiques chez les mammifères et les insectes, chaînes lipidiques à 18 C, acides gras, aldéhydes et phéromones.

Protéine	Organisme	PM (kDa)	Structure	Molécule ligand	Références
<i>Mammifères</i>					[15-16, 24-25, 29-33]
OBP	Homme	10-30 19	$\beta$ - $\beta$	Odorant hydrophobe Aldéhyde, acide gras	
MUP	Souris	18-19 19	$\beta$ - $\alpha$	Odorant hydrophobe Phéromone (SBT)	
SAL	Porc	20-40 20	$\beta$ - $\alpha$	Stéroïde Phéromone sexuelle	
VNSP	Rat	10-50 45	$\beta$ - $\beta$	Acide gras (cytosol) Lipocine	
<i>Insectes</i>					[38-42, 46-51, 56-57]
PBP	Papillon de nuit	16	$\alpha$ - $\alpha$	Acide palmitique (C18:0) Phéromone sexuelle Vitamine K1	
GOBP	Papillon de nuit	16-17	$\alpha$ - $\alpha$	Vitamine K2 Phéromone sexuelle Odeur de plante	
CSP	Aleurode	10-12	$\alpha$ - $\alpha$	Acide linoléique (C18:2) AL, cinnamaldéhyde	
NPC2	Fourmi	17	$\beta$ - $\beta$	Acide oléique (C18:1) Cholestérol	

OBP : protéine de liaison à l'odeur/odorant binding protein, MUP : protéine urinaire de souris/mouse urinary protein, SAL : lipocaline salivaire/salivary lipocalin, VNSP : protéine de sécrétion voméronasale/vomer nasal secretory protein (calycine, lipocaline), PBP : protéine de liaison aux phéromones/phéromone binding protein, GOBP : protéine de liaison aux odeurs généralistes/general odorant binding protein, CSP : protéine chimiosensorielle/chemosensory protein (g<sub>10</sub>, phérokine); NPC2 : Niemann pick type C2.  $\alpha$  : hélice  $\alpha$  ;  $\beta$  : feuillet  $\beta$  ; AL : acide linoléique (C18:2); SBT: 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole (phéromone produite par les mâles chez les rongeurs); C18: acide carboxylique à chaîne lipidique et chaîne aliphatique (acide gras) de 18 atomes de carbones.

Récemment, l'OBP du Panda Géant (*Ailuropoda melanoleuca*) a été cristallisée, montrant une affinité relative pour une odeur particulière des pousses de bambou<sup>26,27</sup>. Cependant, comme la plupart des « grands » vertébrés, les données sur les pandas manquent d'analyse des réponses comportementales et/ou physiologiques. L'OBP du chien (*Canis lupus familiaris*) est sécrétée dans les glandes anales (ou sacs anaux) qui, comme chez tous les carnivores, produisent une marque olfactive individuelle utile à la communication entre congénères, i.e. de petites molécules phéromonales volatiles produites par la microflore glandulaire (Firmicutes, Bactéroïdètes, Protéobactéria, Actinobactéria et Fusobactéria)<sup>28</sup>. L'affinité relative des OBPs pour les composés aldéhydriques aliphatiques a également été décrite pour l'OBP humaine, hOBPIIa, qui reste à notre connaissance le seul modèle OBP réellement étudiée chez l'Homme<sup>29</sup>. La protéine hOBPIIa se lie préférentiellement au citral, sans nous apporter davantage d'information sur l'attractivité du citron pour l'Homme<sup>30-32</sup>. La structure fonctionnelle de hOBPIIa est similaire à celle de la protéine Niemann Pick de type C2 (NPC2), qui contribue au transport intracellulaire du cholestérol<sup>33</sup> (figure 2A). Les variants du gène OBPIIa sont associés à des variations de la perception du goût amer<sup>34</sup>. La protéine hOBPIIb (LCN14; Gene Id. 29989) est une protéine orpheline dont on prédit qu'elle est impliquée dans le comportement chimiosensoriel et qui s'exprime uniquement dans l'espace extracellulaire. Son expression est régulée par le promoteur du gène ABO (premier système de groupes sanguins, typage immunologique, chromosome 9, un locus, trois allèles, A, B et O) dans les cellules mucipares de l'épithélium gastrique et les globules rouges<sup>35</sup>. Plus d'informations sur les réponses physiologiques sont nécessaires pour corréler les données structurales et biochimiques OBPII avec les données cognitives, génétiques et/ou génétiques évolutives.

## STRUCTURE ET FONCTION DES OBPs CHEZ LES INSECTES

Contrairement aux animaux supérieurs et à l'homme, les données sur les OBPs d'insectes incluent l'analyse de leurs caractéristiques structurales et de leurs affinités de liaison, ainsi que leur profil physiologique, l'expression développementale de l'oeuf à l'adulte, dans les deux sexes, ou l'étude des conditions externes (climat, photopériode, température, stress chimique, etc.) notamment, et les différences entre les espèces, le développement, la distribution tissulaire et les relations phylogénétiques. L'accumulation de données sur les OBPs d'insectes est si importante que l'utilisation des OBPs pour lutter contre les insectes nuisibles comme alternative aux insecticides (concept d'agent suppresseur de récepteurs olfactifs, ORSA) est sérieusement envisagée dans le domaine de l'agriculture et de la préservation de la santé humaine<sup>36-37</sup>.

Chez les insectes, l'OBP, et en particulier les protéines liant les phéromones sexuelles (PBP) et les protéines

liant les odeurs généralistes telles que les composés organiques volatils et les huiles essentielles des plantes (GOBP), est une molécule fonctionnelle d'environ 16-17 kDa caractérisée par une structure secondaire organisée uniquement en hélice  $\alpha$ , qui est une structure périodique très courante dans le repliement des protéines solubles<sup>38</sup>. Ainsi, pour les PBP identifiées chez les papillons nocturnes, un noyau hydrophobe est formé à partir de quatre hélices  $\alpha$  centrales, laissant les hélices N-terminale et C-terminale libres exposées à l'entrée et/ou à la libération de ligands régulateurs<sup>39-40</sup>.

Ces ligands régulateurs peuvent être non seulement des odeurs mais aussi l'acide palmitique (C18) et des composés dérivés de la vitamine K, des vitamines qui fonctionnent comme cofacteurs de différentes enzymes dans le métabolisme des hydrates de carbone, des acides gras et des protéines<sup>41-42</sup> (figure 2B). Il est à transcrire que les transitions structurales et les changements conformationnels des PBP qui contrôlent l'interaction et/ou la libération de la molécule odorante sont de près dépendants du pH. La PBP présente une affinité beaucoup plus faible entre les ligands hydrophobes à un pH acide (~4,5-5,5), ce qui permettrait l'expulsion du ligand au voisinage des récepteurs sensoriels et/ou des enzymes dans les voies métaboliques. À pH neutre ou alcalin (~6-8), la PBP est dite « active » car sa structure tertiaire reste stable pour la réception du ligand stimulus. Ce mécanisme fonctionnel dépendant du pH est connu non seulement de la conformation des PBP d'insectes, mais aussi des lipocalines lacrymales de mammifères<sup>43-45</sup>. Ce mécanisme de libération de ligand dépendant du pH peut représenter un mécanisme commun à toutes les protéines de transport des lipides. Comme la lymphe sensorielle des insectes, le mucus nasal humain a un pH d'environ 5-8 avec une ligne de base moyenne de 6,3. Il s'agit probablement d'informations qui devraient être prises en compte pour les tests expérimentaux et les études cliniques visant à démontrer l'activité physiologique des PBP contre les lipides d'agents infectieux tels que le SARS.

Une autre famille de petites protéines chimiosensorielles solubles, les CSP, est connue pour être distribuée dans tout le corps des insectes, muter, s'appuyer sur l'édition d'ARN et du peptide, répondre aux pesticides et avoir une conformation hélicoïdale très caractéristique<sup>46</sup>. La CSP forme un prisme composé de six hélices  $\alpha$ . Le prisme est adapté à l'extraction et au transport des chaînes lipidiques telles que l'acide linoléique avec une paroi interne hautement hydrophobe. La CSP peut augmenter la taille de la poche hydrophobe pour lier et avaler plusieurs molécules lipidiques en même temps. La structure de la CSP peut gonfler moléculairement, ce qui est une caractéristique importante de la CSP dans le transport des lipides<sup>47-51</sup> (figure 2C). L'OBP est associée à l'enzyme ODE, tandis que la CSP est associée à l'enzyme cytochrome oxydase P450 (CYP), une voie métabolique générale, commune à de nombreux systèmes endocriniens et physiologiques<sup>52</sup>. L'association CSP-CYP joue un rôle important dans le système immunitaire des insectes, la synthèse hormonale et son catabolisme, l'oxydation

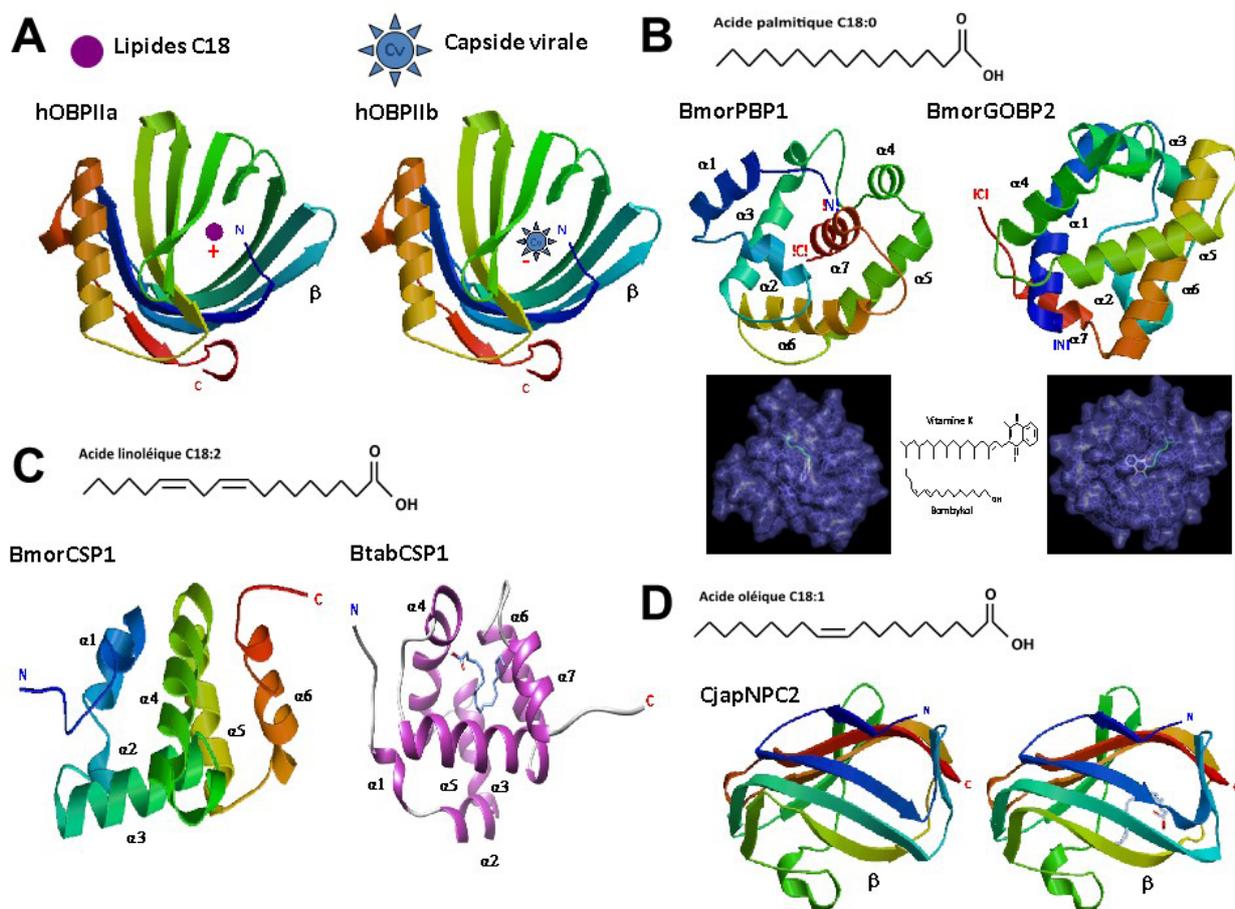
intracellulaire des stéroïdes, le métabolisme des lipides et le métabolisme des composés xénobiotiques toxiques (insecticides, huiles essentielles de plantes, tiges, feuilles, monoterpènes, aldéhydes)<sup>51-53</sup>. Chez l'aleurode blanc *Bemisia tabaci*, le laboratoire en Chine a montré que les CSP jouent un rôle important dans la réponse immunitaire à deux niveaux: 1) en interagissant directement avec les substances toxiques (cinnamaldéhydes) ; et 2) en stimulant le transport des lipides tels que l'acide linoléique, C18-2<sup>51-54</sup> (figure 2C). Selon Liu *et al.*<sup>46,51,54,55</sup>, les CSP ont une large gamme de lipides, d'acides gras et de composés xénobiotiques qui peuvent fournir un large éventail de champs d'action en médecine clinique pour lutter contre

l'obésité et une variété de maladies cardiovasculaires qui y sont associées, ainsi que pour lutter contre les maladies infectieuses telles que la COVID-19.

Les longues chaînes lipidiques telles que l'acide oléique interagissent avec le troisième type de petite protéine soluble (~19 kDa), Niemann-Pick de type C2 (NPC2), récemment décrite pour l'olfaction, la communication chimique et la reconnaissance des castes chez la fourmi<sup>56-57</sup> (figure 2D). Par conséquent, comme chez les mammifères, la structure moléculaire des petites protéines solubles d'insectes est toute aussi diversifiée en ce qui concerne le transport des phéromones à longue chaîne et des acides gras (tableau 1 & figure 2).

Figure 2

Structure moléculaire d'une protéine qui se lie à une chaîne lipidique C18.



- A. Deux exemples de la structure fonctionnelle de l'OBP humaine (hOBPIIa, hOBPIIb, feuillet  $\beta$ , 4run.1.A, 4run.2.A)<sup>29,33</sup> ;  
 B. Acide palmitique, organisation fonctionnelle des OBP du ver à soie (BmorPBP1, BmorGOBP2, six-sept hélices  $\alpha$ , 1dqe.1. B, 2wc6.1.A), site de liaison actif (poche hydrophobe) et différents exemples de ligands fonctionnels (bombykol et vitamine K)<sup>38-42</sup> ;  
 C. Acide linoléique et structure fonctionnelle des CSP d'insectes (ver à soie : BmorCSP1, mouche blanche : BtabCSP1, six-sept hélices  $\alpha$ , 1kx9.1.A, 2jnt.1.A, AutodockVina 4.2)<sup>47-51</sup> ;  
 D. Acide oléique et structure fonctionnelle des NPC2 de la fourmi charpentière japonaise (CjapNPC2, feuillet  $\beta$ , 3wea.1.A, 3web.1.A)<sup>56-57</sup>.  
 (+) : activation du transport des molécules odorantes ; (-) : capture des lipides de la capsid virale et inhibition du SARS-CoV-2.

## HYPOTHÈSES DANS LE RÔLE DES OBP, CSP ET NPC2 DES INSECTES CONTRE LE SARS-COV-2

Le métabolisme des vitamines est comparable à celui des lipides et des acides gras, y compris les lipides de l'enveloppe externe du coronavirus. L'interaction des vitamines liposolubles et de l'acide palmitique avec les OBP, de l'acide linoléique avec les CSP et de l'acide oléique avec NPC2 soutient notre hypothèse de considérer l'effet des OBP, CSP et NPC2 d'insectes pour cibler et éliminer le SARS-CoV-2 chez l'Homme.

Parmi les différentes protéines du péplos (bouclier ou enveloppe virale), la protéine importante est la protéine de surface S (« *Spike* »). Il s'agit d'une forme d'épave qui donne au virus cette allure de roi couronné (figure 3). Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules humaines via cette glycoprotéine en forme de pointe à la surface de la membrane virale (figure 3). La protéine S est impliquée dans la reconnaissance des récepteurs ACE2 sur les membranes cellulaires humaines et y délivre de l'ARN infectieux par fusion de l'enveloppe COVID avec la membrane de la cellule hôte (figure 3). Par conséquent, la recherche sur la COVID-19 s'accélère notamment vers l'étude et l'identification des bases de l'interaction ACE2-S et de la fusion membranaire<sup>58-61</sup>.

Le péplos du SARS-CoV-2 est essentiellement composé de protéines ainsi que de lipides (acides gras). C'est une bicouche lipidique composée de phospholipides (sphingomyéline, phosphatidyléthanolamine, phosphatidylcholine), de glycolipides, de cholestérol et généralement de glycérol et d'acides gras tels que l'acide palmitique (C18), l'acide oléique (C18:1) et l'acide linoléique (C18:2). Ces lipides jouent un rôle important dans le développement du SARS, l'interaction avec les membranes cellulaires, la réplication virale, le cycle infectieux et la maladie COVID-19<sup>62-66</sup>. La composition lipidique membranaire est une véritable caractéristique chimique du virus<sup>67</sup> et la régulation supersingulière du COVID-19 basée sur des protéines de transport des lipides telles que les PBP, CSP et NPC2 des insectes pourrait être étudiée.

Ce sont des hypothèses de travail ou des projets de recherche dérivés d'observations chez les papillons de nuit, les mouches blanches, les fourmis, etc. L'hypothèse est limitée à ce qui est apparent et connu dans la physiologie des insectes, et les lipides C18 sont pris en charge par diverses familles de protéines telles que PBP, CSP et NPC2. Aucune interaction directe de PBP, CSP et NPC2 avec le SARS-CoV-2 n'a été démontrée, mais il s'agit d'une nouvelle voie de recherche chez l'homme sans inférer que cette méthode soit applicable à ce stade, il y a une possibilité. Cependant, à ce stade, l'approche expérimentale est tout à fait faisable. OBP, CSP et NPC2 sont facilement exprimées en grandes quantités dans les systèmes bactériens (*Escherichia coli*) pour l'analyse des propriétés fonctionnelles et la résolution des structures 3D. Les méthodes biochimiques (chromatographie d'affinité sélective, chromatographie à phase liquide haute performance et/ou filtration sur gel) pour extraire et purifier ces petites protéines solubles d'environ 10 à 19 kDa à partir de tissus d'insectes broyés sont utilisées en

routine dans de nombreux laboratoires internationaux. Par conséquent, une grande quantité de PBP, CSP et NPC2 pour une utilisation directe par les virologues serait facilement disponible, tout au moins pour des expériences et des essais thérapeutiques. En médecine interne et en immunologie clinique, ces protéines PBP, CSP et NPC2 peuvent devenir rapidement essentielles s'il existe des preuves d'une interaction directe entre ces protéines d'insectes et le virus SARS-CoV-2. Si leurs propriétés fonctionnelles sont intéressantes en termes de mécanismes d'absorption sensorielle, concevoir et développer une approche hautement innovante ciblant le virus de la COVID-19 serait via des processus prenant en compte le transport des lipides viraux par PBP, CSP et NPC2 et leur dégradation par les enzymes des voies métaboliques.

Aucune relation entre la COVID-19, mais surtout le virus, le SARS-CoV-2, et le complexe PBP/CSP/NPC2-ODE, n'a été démontrée par des expériences *in vitro*, mais il existe certaines indications d'interactions possibles OBP-SARS-CoV-2 : i) certains variants viraux stimulent la production de « *mouse urinary proteins* » (MUP) ; ii) chez les moustiques *Aedes*, le virus de la dengue induit la synthèse d'OBP spécifiques dans la salive et le système olfactif périphérique ; iii) le SARS-CoV-2 modifie fortement l'activité de l'enzyme cytochrome P450 impliquée dans le métabolisme des lipides<sup>68-70</sup>. De plus, d'autres méthodes expérimentales ont démontré leur efficacité dans le contrôle des péplos viraux pour contrôler les infections virales. Dans le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), certains anticorps qui se lient à l'enveloppe virale neutralisent les infections de cellule à cellule sans affecter l'organisme<sup>71</sup>. Dans l'herpès, une molécule de sucre modifiée (cyclodextrine) qui détruit l'enveloppe externe du virus détruit les agents pathogènes infectieux au contact sans être toxiques pour le patient<sup>72</sup>. Il convient de noter que dans *Klebsellia*, la lipocaline-2 (LCN2) est déjà utilisée en pratique clinique pour stimuler la réponse immunitaire lors d'infection pulmonaire d'origine bactérienne<sup>73</sup>. Dans le SARS-CoV-2, notre hypothèse est l'implication de PBP, CSP et NPC2 d'insecte en combinaison avec les enzymes-cytochromes P450 et ODE pour extraire et détruire les lipides de l'enveloppe virale afin de se protéger contre la COVID-19 sans aucun effet secondaire sur les cellules hôtes environnantes.

Il a été décrit que le SARS-CoV-2 est d'abord activé en se liant à TMPRSS2 lors de l'infection de la cellule hôte<sup>74</sup>. Grâce à la protéine spike S, le virus activé se connecte au récepteur cellulaire ACE2 (figure 3A). Il fusionne ensuite avec la membrane cellulaire, libérant de l'ARN infectieux dans le cytoplasme, où le virus se réplique et infecte d'autres cellules hôtes (figure 3A). Les protéines ACE2 et TMPRSS2 (cibles du SARS) sont exprimées dans différents tissus, mais comme les OBP près de la plupart des mécanismes de transport des lipides et des enzymes métaboliques, elles sont exprimées principalement dans la bouche, le neuroépithélium olfactif, la cavité nasale et les sinus paranasaux<sup>75,76</sup>. De simples gouttes nasales, des gouttes nasales et des médicaments oraux, et/ou des

comprimés OBP/ODE pourraient suffire. L'OBP/ODE agirait non seulement dans le nez, mais aussi de la poitrine aux poumons et dans les voies respiratoires inférieures telles que les bronches, les bronchioles et les alvéoles. Dans le modèle théorique d'OBP pour lutter contre le SARS-CoV-2, l'application de protéines d'insectes, PBP, CSP et/ou NPC2 (ciblant les lipides de type C18) peut avoir plusieurs effets bénéfiques différents : 1° PBP/CSP/NPC2 vise le SARS-CoV-2 et protège les sites de reconnaissance des protéines (ACE2 et TMPRSS2) nécessaires à l'invasion cellulaire ; 2° elle apporte un flux lipidique aux cellules attaquées par le virus et reconstruit la couche lipidique ; 3° en s'attaquant aux lipides constitutifs de la capsidie du virus, elle affecte directement le virus (figure 3B). Dans cette étude, le rôle principal de l'OBP et de l'ODE est de détruire la couche lipidique de l'enveloppe virale. La surface de l'enveloppe virale présente des pores qui ne contiennent que la partie lipidique de la membrane externe<sup>77</sup>. Sans cette armure lipidique, le coronavirus serait une cible beaucoup plus facile à tuer. La destruction finale du SARS-CoV-2 nu reste, par exemple, en stimulant le système immunitaire avec l'interféron de type 1 (IFN $\alpha$  ou  $\beta$ ). Il existe de nombreux « médicaments » très efficaces pour se débarrasser du virus nu. La liaison à l'ARN, les lectines liées au mannose, la ficoline et les récepteurs CD209 des macrophages sont des systèmes effecteurs bien connus pour l'immunité antivirale. Les protéines PBP, CSP et NPC2 des insectes pourraient représenter de futures molécules ou médicaments pour éliminer les capsides virales, un aspect assez innovant de l'immunité antivirale.

## PERSPECTIVES : RECHERCHE DES OBP HUMAINES POUR LA LUTTE ANTI-SARS-COV-2

Pour détruire le virus alors qu'il est encore sur la peau, il est facile de choisir entre le savon et les solutions hydroalcooliques. Cependant, une fois que le SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme, les stratégies cliniques et/ou les choix de thérapie antivirale peuvent devenir plus complexes. Les stratégies basées sur le transport et la dégradation des lipides (C18) de la capsidie peuvent potentiellement être beaucoup plus simples et beaucoup plus diversifiées compte-tenu de la grande variété des protéines de liaison pour le transport des lipides (C18) et des composés hydrophobes tels que ceux largement décrits chez les insectes (figures 1-3 & tableau 1).

Un choix raisonnable de tests expérimentaux à COVID peut se concentrer sur PBP, CSP et NPC2. Avec les CYP 450 et les ODE, elles jouent un rôle important dans le système métabolique des lipides des insectes. L'avantage de tester PBP, CSP et NPC2 dans la lutte contre le SARS-CoV-2 est que ces protéines sont très gourmandes en longues chaînes lipidiques (C18). C18, C18:1 et C18:2 forment une partie importante de l'enveloppe du SARS-CoV-2. L'optimisation de la pH-sensibilité de ces protéines peut être envisagée en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale ou divers

systèmes physiologiques. Un autre avantage est que la CSP peut augmenter la taille des poches hydrophobes, les niches lipidiques, par un gonflement moléculaire. Il s'agit d'une caractéristique conformationnelle inhabituelle qui peut absorber de grandes quantités de graisse ou le virus entier. Les propriétés fonctionnelles de l'OBP, de la PBP, de la CSP et de la NPC2 associées au transport des lipides à longue chaîne (acide palmitique, acide oléique, acide linoléique) en relation avec les enzymes métaboliques sont sélectionnées pour être associées aux propriétés antivirales de l'interféron de type alpha (INF $\alpha$ -2b). OBP-PBP-CSP-NPC2 attaque les lipides de la capsidie et les transporte vers le système de dégradation. INF $\alpha$ -2b traite les glycoprotéines et active les défenses naturelles des cellules. OBP-PBP-CSP-NPC2/CYP-ODE + INF $\alpha$ -2b propose une voie très prometteuse contre les coronavirus, dont le SARS-CoV-2 (figure 3).

Nous proposons d'injecter des OBP de vertébrés pour avoir un effet au niveau nasal mais aussi pulmonaire pour emprisonner le virus en stimulant le système par de l'interféron.

L'emplacement important des insectes est que leurs OBP ont été beaucoup plus largement étudiées pour leurs propriétés structurelles fonctionnelles. Les interactions lipidiques (C18) n'ont pas encore été étudiées dans la lipocaline humaine et l'hOBPII. Comme pour la plupart des grands vertébrés, il existe peu de données précises sur leurs profils d'expression, leurs données histologiques, leurs données ontogénétiques ou tout ce qui concerne les systèmes comportementaux ou physiologiques. Les études sur l'OBP des vertébrés, l'hOBPII et d'autres OBP d'origine humaine doivent être accélérées, y compris leurs propriétés fonctionnelles liées aux lipides et leur association *in vitro* avec des enzymes dans les voies métaboliques telles que les ODE, CYP450 et APOBEC3G (enzyme d'édition de l'ARNm de l'apolipoprotéine B). Il s'agirait de les tester *in vitro* avec des antiviraux de type généraliste comme les polyoxométalates, le favipiravir ou des analogues de nucléosides mutagènes (ribavirines) qui eux dégradent directement l'ARN du virus.

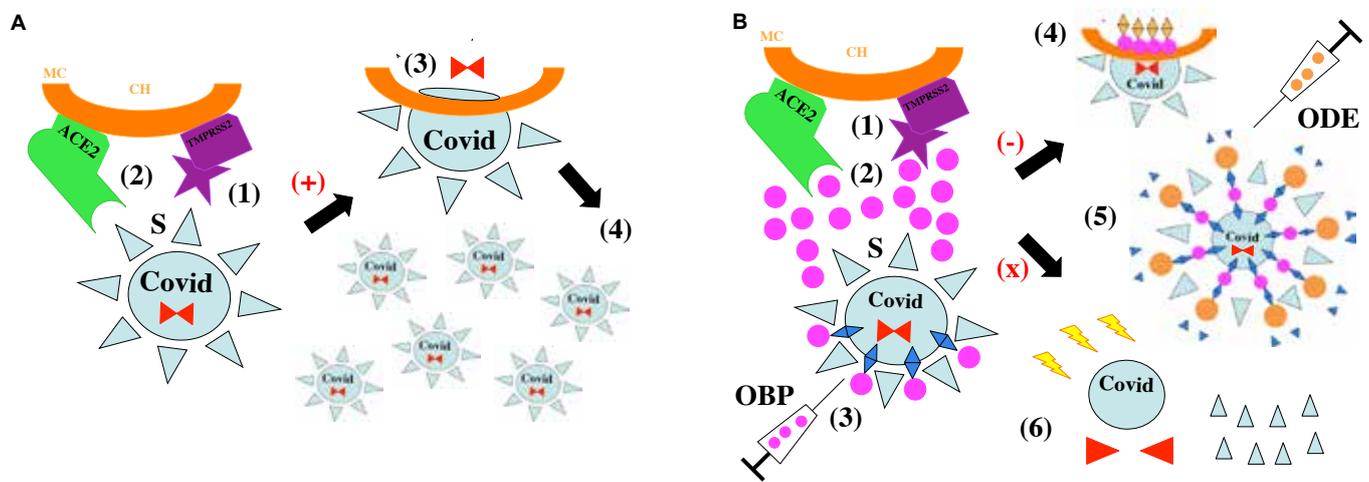
Quel que soit l'OBP, qu'il s'agisse d'une PBP d'insecte, d'une OBP de vertébré ou hOBPII, les points centraux de notre hypothèse sont: l'OBP a le potentiel de remplacer le vaccin. L'OBP, la CSP et la NPC2 dirigées contre différentes formes de lipides C18 ont le potentiel pour remplacer les vaccinations, diverses formes de vaccins, ainsi que les vaccins de différentes souches : Omicron (BA.1, BA.2, BA.2.3.20, BA.2.75, BA.3, BA.4, BA.5, B.1.1.529, BF.7, BN.1, BQ.1, CH1.1, XAK, XAY, XBB, XBB1.16, XBB1.5-like, XBC), recombinants omicron-omicron, Kraken, la lignée Pango (B.1.1.529, BA.1.1, BA.2) et ses sous-variants (BA.2.12.1, BA.3, BA.4, BA.5), Delta (B.1.617.2), Delta AY.4.2, AY145H, A222V, Alpha (B.1.1.7) et toutes les lignées Q, Beta (B.1.351 et lignées descendantes), Gamma (P.1, etc), Epsilon (B.1.427, B.1.429), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Mu (B.1.621, B.1.621.1), Theta (P.3), Zeta (P.2) et le variant 1.617.3 (Organisation mondiale de la Santé, ECDC, Centre européen pour le Contrôle et la Prévention des Maladies, Médecine de Yale, Mars 2023).

Variant préoccupant (*variant of concern*, VOC), variant d'intérêt (*variant of interest*, VOI), variant sous surveillance (*variant being monitored*, VBM), variant à haut risque (*variant of high consequence*, VOHC), avec toutes les variantes, toutes les différentes souches de SARS d'origines différentes (anglaise, californienne, indienne, ougandaise, botswanaïenne, sud-africaine, péruvienne, brésilienne, japonaise, danoise ou moldave), l'évolution des différentes souches et la résistance aux vaccins développée par la lignée descendante, il est nécessaire de découvrir un remède ou une thérapie qui peut être appliquée à chaque COVID. Indépendamment de la mutation, de la lignée, de la souche, de la variance, de l'origine ou de la dispersion, le coronavirus ne fonctionnera pas sans sa couronne d'acides gras. C'est un avantage

important à considérer car tout virus peut évoluer vers une forme de virus pathogène plus virulente et contagieuse qui est beaucoup plus dangereuse pour la santé humaine et l'équilibre mondial. Comme des particules virales comme le SARS-CoV-2 constituent une menace mondiale, l'hypothèse de travail de la méthode anti-COVID-19 unique est que la combinaison de l'OBP et de l'ODE déstabilisera l'enveloppe du virus et empêchera le virus de fusionner avec la membrane cellulaire; il ne sera plus infectieux. Dans la lutte contre l'émergence de divers variants, le grand avantage de cibler les lipides plutôt que les protéines E ou S est que les mutations du virus ne changent pas la cible<sup>77</sup>. Les mutations du SARS-CoV-2 affectent principalement la protéine S<sup>77-80</sup>.

Figure 3

Hypothèse sur le mécanisme d'action de l'OBP dans le traitement thérapeutique de la COVID-19.



A. L'infection cellulaire par les particules du virus SARS-CoV-2 (+) est initiée par la liaison de la protéine *spike S* au récepteur TMPRSS2 (1). Le virus activé se lie alors au récepteur ACE2 sur la cellule hôte (2). La liaison de la protéine S aux récepteurs ACE2 et TMPRSS2 permet la fixation du virus à la membrane de la cellule hôte et la fusion de la membrane virus-cellule. Après la fusion membranaire, le contenu génétique du virion SARS-CoV-2 (ARN, rouge) est injecté dans le cytoplasme (environnement intracellulaire) et l'infection commence (3). Lorsqu'elle est infectée par le SARS-CoV-2, la cellule hôte commence à produire les protéines nécessaires à la réplication virale. Le virus se propage en plusieurs copies identiques et propage l'infection (ARN viral) à d'autres cellules du corps (4).

B. L'injection d'OBP (rose) crée un stock tampon hydrophobe autour des cellules humaines, qui a six effets notables sur le mécanisme de l'infection: (1) inhibition du site de liaison TMPRSS2, (2) inhibition du site de liaison ACE2, (3) déstabilisation de l'enveloppe du SARS-CoV-2 due à l'attachement de l'OBP aux lipides à la surface des particules virales (voir triangle bleu foncé), (4) réparation des membranes cellulaires par apport d'acides gras C18 et de chaînes lipidiques spécifiques (représentées par des triangles oranges), (5) les enzymes métaboliques de type ODE-CYP (indiquées par des cercles oranges), dégradent les lipides qui composent l'enveloppe du SARS-CoV-2, et (6) lorsque la couche lipidique de la capsid virale est détruite, l'ARN viral est détruit. Les molécules thérapeutiques ajoutées à l'OBP, comme l'interféron INF $\alpha$ , qui cible le virus nu, sont représentées en jaune. Voies 1-4 : Suppression de l'infection virale (-) ; Voies 5-6 : Destruction du SARS-CoV-2 (x).

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine-2 ; CH : cellule humaine ou cellule hôte ; Covid : particule virale du COVID-19 (SARS-CoV-2) ; MC : membrane cellulaire ; OBP : protéine de liaison des odeurs, molécule odorante et/ou acide carboxylique à longue chaîne aliphatique hydrocarbonée (C18) ; ODE : enzyme de dégradation des molécules odorantes et de divers composés lipidiques ; S : protéine épine (« Spike ») ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2.

## CONCLUSION

Les variants et les mutations du SARS-CoV-2 qui affectent l'efficacité des vaccins doivent nous conduire à de nouveaux défis et à de nouvelles opportunités pour de nouvelles voix de recherche. Dans le SARS-CoV-2, les mutations n'affectent pas la composition de la bicouche lipidique. Par conséquent, les feuillettes  $\beta$  de lipocaline de mammifère ou les prismes gonflants des CSP d'insectes peuvent inclure toutes les différentes souches de coronavirus. Les lipides (C18) de l'enveloppe virale sont importants pour l'assemblage, la maturation, la transmission et le mode d'infection du virion. De ce fait, ils sont peut-être le talon d'Achille du SARS-CoV-2 quel que soit le variant. Le rôle de l'OBP, de la PBP, de la CSP, de la NPC2 et d'autres lipocalines dans le transport actif et le métabolisme des composés lipidiques et « cétyacides » est indépendant de la forme de l'infection COVID, de la nationalité, de l'origine, de la lignée, de la branche, de la souche, de la descendance, de la variation, de la version, de la mutation, de la substitution, de la variance ou de la sous-variance du péplos viral.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS *et al.* Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microb Rev.* 2020;33:e00028-20.
2. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C *et al.* Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1015-6.
3. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020;287:3672-6.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Herichsen S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinical proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:P271-80.
5. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M *et al.* Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun.* 2020;89:579-86.
6. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24:168-75.
7. Picimbon JF. Les périorécepteurs chimiosensoriels des insectes. *Med Sci.* 2002;11:1089-94.
8. Vogt RG. Molecular basis of pheromone detection in insects. In: Gilbert LI, Iatrou K, Gill S, eds. *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Molecular Biology* Vol. 3, London, UK, Endocrinology, Elsevier, 2005:753-804.
9. Steiner C, Chertemps T, Maibèche M. Diversity of biotransformation enzymes in insect antennae: possible roles in odorant activation and xenobiotic processing. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:115-45.
10. Morrison EE, Costanzo RM. Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol.* 1990;297:1-13.
11. Tomiyasu J, Kondoh D, Sakamoto H, Matsumoto N, Sasaki M, Kitamura N *et al.* Morphological and histological features of the vomeronasal organ in the brown bear. *J Anat.* 2017;231:749-57.
12. Lazar J, Greenwood DR, Rasmussen LEL, Prestwich GD. Molecular and functional characterization of an odorant binding protein of the Asian elephant, *Elephas maximus*: implications for the role of lipocalins in mammalian olfaction. *Biochemistry.* 2002;41:11786-94.
13. Nagashima A, Touhara K. Enzymatic conversion of odorants in nasal mucus affects olfactory glomerular activation patterns and odor perception. *J Neurosci.* 2010;30:16391-8.
14. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, Legendre A, Bon AL, Fauré P *et al.* Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec.* 2013;296:1333-45.
15. Gachon AMF. Lipocalines et transport de ligands hydrophobes. *Med Sci.* 1994;10:22-9.
16. Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S *et al.* Mammalian odorant binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:229-40.
17. Bianchi F, Flisi S, Careri M, Riboni N, Resimini S, Sala A *et al.* Vertebrate odorant binding proteins as antimicrobial humoral components of innate immunity for pathogenic microorganisms. *PLoS One.* 2019;14:e0213545.
18. Ozaki M. Odorant-binding proteins in taste system: putative roles in taste sensation and behavior. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:187-204.
19. Scalfari F, Castagna M, Fattori B, Andreini I, Maremmani C, Pelosi P. Expression of a lipocalin in human nasal mucosa. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 1997;118: 819-24.
20. Gachon, AM. Lipocalins: do we taste with our tears? *Trends Biochem Sci.* 1993;18:206-7.
21. Gasymov OK, Abduragimov AR, Prasher P, Yusifov TN, Glasgow BJ. Tear lipocalin: evidence for a scavenging function to remove lipids from the human corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3589-3596.
22. Glasgow BJ. Tear lipocalin and lipocalin-interacting membrane receptor. *Front Physiol.* 2021; <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684211>.
23. Wei CB, Chen J. A novel lipocalin homologue from the venom gland of *Deinagkistrodon acutus* similar to mammalian lipocalins. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.* 2012;18:16-23.
24. Cavagionni A, Mucignat-Caretta C. Major urinary proteins, alpha(2U)-globulins and aphrodisin. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:218-28.
25. Spinelli S, Vincent F, Pelosi P, Tegoni M, Cambillau C. Boar salivary lipocalin: Three dimensional X-ray structure and androstenol/androstenone docking simulations. *Eur J Biochem.* 2002;269:2449-56.
26. Zhu J, Arena S, Spinelli S, Liu D, Zhang Q, Wei R *et al.* Reverse chemical ecology: olfactory proteins from the giant panda and their interactions with putative pheromones and bamboo volatiles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114: E9802-E9810.

27. Chung M, Cheng S, Lin C, Chang S. Profiling of volatile compounds with characteristic odors in *Bambusa oldhamii* shoots from Taiwan. *BioResources*. 2021;16:5901-14.
28. Janssenswillen S, Roelants K, Carpentier S, de Rooster H, Metzemaekers M, Vanschoenwinkel B *et al*. Odorant-binding proteins in canine anal sac glands indicate an evolutionary conserved role in mammalian chemical communication. *BMC Ecol Evol*. 2021;21:182.
29. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet JC, Henry C *et al*. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant binding properties. *Biochemistry*. 2002;41:7241-52.
30. Charlier L, Cabrol-Bass D, Golebiowski J. How does human odorant binding protein bind odorants? The case of aldehydes studied by molecular dynamics. *Comptes Rendus Chimie*. 2009;12:905-10.
31. Lu Y, Zhang D, Zhang Q, Huang Y, Luo S, Yao Y *et al*. Impedance spectroscopy analysis of human odorant binding proteins immobilized on nanopore arrays for biochemical detection. *Biosens Bioelectron*. 2016;79:251-7.
32. Castro TG, Silva C, Matamá T, Cavaco-Paulo A. The structural properties of odorants modulate their association to human odorant binding proteins. *Biomolecules*. 2021;11:145.
33. Schiefner A, Freier R, Eichinger A, Skerra A. Crystal structure of the human odorant binding protein, OBPIIa. *Proteins* 2015;1180-4.
34. Tomassini Barbarossa I, Ozdener MH, Melis M, Love-Gregory L, Mitreva M, Abumrad NA *et al*. Variant in a common odorant-binding protein gene is associated with bitter sensitivity in people. *Behav Brain Res*. 2017;329:200-4.
35. Sano R, Takahashi Y, Fukuda H, Harada M, Hayakawa A, Okawa T *et al*. A cell-specific regulatory region of the human ABO blood group gene regulates the neighborhood gene encoding odorant binding protein 2B. *Sci Rep*. 2021;11:7325.
36. Picimbon JF. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 1 & Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019.
37. Liu GX, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Pheromone, natural odor and odorant reception suppressing agent (ORSA) for insect control. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:311-45.
38. Picimbon JF. Evolution of protein physical structures in insect chemosensory systems. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:231-63.
39. Sandler BH, Nikonova L, Leal WS, Clardy J. Sexual attraction in the silkworm moth: structure of the pheromone-binding protein-bombykol complex. *Chem Biol*. 2000;7:143-51.
40. Horst R, Damberger F, Luginbühl P, Güntert P, Peng G, Nikonova L *et al*. NMR structure reveals intramolecular regulation mechanism for pheromone binding and release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:14374-9.
41. Campanacci V, Krieger J, Bette S, Sturgis JN, Lartigue A, Cambillau C *et al*. Revisiting the specificity of *Mamestra brassicae* and *Antheraea polyphemus* pheromone-binding proteins with a fluorescence binding assay. *J Biol Chem*. 2001;276:20078-84.
42. Guo X, Xuan N, Liu GX, Xie HY, Lou QN, Arnaud P *et al*. An expanded survey of the moth PBP/GOBP clade in *Bombyx mori*: new insight into expression and functional roles. *Front Physiol*. 2021; <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.712593>
43. Wojtasek H, Leal WS. Conformational change in the pheromone-binding protein from *Bombyx mori* induced by pH and by interaction with membranes. *J Biol Chem*. 1999;274:30950-6.
44. Terrado M, Okon M, McIntosh LP, Plettner E. Ligand- and pH-induced structural transition of gypsy moth *Lymantria dispar* pheromone-binding protein 1 (LdisPBP1). *Biochemistry*. 2020;59:3411-26.
45. Gasymov OK, Abduragimov AR, Glasgow BJ. pH-Dependent conformational changes in tear lipocalin by site-directed tryptophan fluorescence. *Biochemistry*. 2010;49:582-90.
46. Liu GX, Xuan N, Rajashekar B, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Comprehensive history of CSP genes: evolution, phylogenetic distribution, and functions. *Genes*. 2020;11:413.
47. Lartigue A, Campanacci V, Roussel A, Larsson AM, Jones TA, Tegoni M *et al*. X-ray structure and ligand binding study of a moth chemosensory protein. *J Biol Chem*. 2002;277:32094-8.
48. Jansen S, Chmelík J, Zídek L, Padrta P, Novák P, Zdráhal Z *et al*. Structure of *Bombyx mori* Chemosensory Protein 1 in solution. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2007;66:135-45.
49. Campanacci V, Lartigue A, Hällberg M, Jones TA, Giudici-Orticoni MT, Tegoni M *et al*. Moth chemosensory protein exhibits drastic conformational changes and cooperativity on ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 5069-74.
50. Ozaki M, Wada-Katsumata A, Fujikawa K, Iwasaki M, Yokohari F, Satoji Y *et al*. Ant nestmate and non-nestmate discrimination by a chemosensory sensillum. *Science*. 2005;309:311-4.
51. Liu GX, Ma HM, Xie HY, Xuan N, Guo X, Fan Z *et al*. Biotype characterization, developmental profiling, insecticide response and binding property of *Bemisia tabaci* chemosensory proteins: role of CSP in insect defense. *PLoS ONE*. 2016;11:e0154706.
52. Xuan N, Guo X, Xie HY, Lou QN, Lu XB, Liu GX *et al*. Increased expression of CSP and CYP genes in adult silkworm females exposed to avermectins. *Insect Sci*. 2015;22:203-19. (Insect Science Award 2017).
53. Einhorn E, Imler JL. Insect immunity: from systemic to chemosensory organs protection. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:205-29.
54. Liu GX, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Genotyping and Bio-Sensing Chemosensory Proteins in Insects. *Sensors (Basel)*. 2017;17(8):1801.
55. Liu GX, Yue S, Rajashekar B, Picimbon JF. Expression of chemosensory protein (CSP) structures in *Pediculus humanis corporis* and *Acinetobacter baumannii*. *SOJ Microbiol Infect Dis*. 2019;7:1-17.
56. Ishida Y, Tsuchiya W, Fujii T, Fujimoto Z, Miyazawa M, Ishibashi J *et al*. Niemann-Pick type C2 protein mediating chemical communication in the worker ant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:3847-52.
57. Ishida Y. Ant antennae-specific Niemann-Pick type C2 protein. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:171-204.
58. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620.
59. Shang S, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221-4.
60. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, *et al*. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2020;592:116-21.
61. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020;178:104792.

62. Lorizate M, Kräusslich HG. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;1:a004820.
63. Heaton NS, Randall GR. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19:P368-375.
64. Tanner JE, Alfieri C. The fatty acid lipid metabolism nexus in COVID-19. *Viruses* 2021;13:90.
65. Chukkapalli V, Heaton NS, Randall G. Lipids at the interface of virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol.* 2021;15:512-518.
66. Mandala VS, McKay MJ, Shcherbakov AA, Dregni AJ, Kolocouris A, Hong M. Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:1202-8.
67. Ivanova PT, Myers DS, Milne SB, McClaren JL, Thomas PG, Brown HA. Lipid composition of viral envelope of three strains of influenza virus - not all viruses are created equal. *ACS Infect Dis.* 2015;1:399-452.
68. Ware C, Sullivan BM, LaVergne S, Marro BS, Egashira T, Campbell K *et al.* A unique variant of lymphocytic choriomeningitis virus that induces pheromone binding protein MUP: Critical role for CTL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116:18001-8.
69. Sim S, Ramirez JL, Dimopoulos G. Dengue virus infection of the *Aedes aegypti* salivary gland and chemosensory apparatus induced genes that modulate infection and blood feeding behavior. *PLoS Pathog.* 2012;8:e10002631.
70. Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H *et al.* The aryl hydrocarbon receptor cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem.* 2018;293:19559-71.
71. Malbec M, Mouquet H, Schwartz O. Les anticorps anti-VIH-1 et la transmission virale de cellule à cellule. *Med Sci.* 2014;30:508-10.
72. Jones ST, Cagno V, Janecek M, Ortiz D, Gasilova N, Piret J *et al.* Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. *Sci Adv.* 2020;6:eaax9318.
73. Chan YR, Liu JS, Pociask DA, Zheng M, Mietzner TA, Berger T, *et al.* Lipocalin 2 is required for pulmonary host defense against *Klebsiella* infection. *J Immunol.* 2009;182:4947-56.
74. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53.
75. Huang N, Perez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC *et al.* Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *Nat Med.* 2021;27:892-903.
76. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681-7.
77. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16:69.
78. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S *et al.* The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020;182:1284-94.
79. Harvey W, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:409-24.
80. Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P *et al.* Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:138.

Travail reçu le 2 décembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J.-F. PICIMBON  
 High Level Foreign Talent – National Expert of China (A)  
 QJUT-Shandong Academy of Sciences  
 SDAS Foreign Students Pioneer Park, Jinan, China  
 E-mail : jfpicimbon@sdas.org

# Déficit sévère en thiamine récidivant suite à une chirurgie bariatrique chez la femme enceinte

*Recurrent severe thiamine deficiency following bariatric surgery in pregnant women*

SAFRAOUI S.<sup>1</sup>, BRENEZ C.<sup>1</sup>, DE RAEDT S.<sup>2</sup>, VANDEMEULEBROUCKE E.<sup>3</sup>, DECOCHEZ K.<sup>3</sup>, LEFÈVRE G.<sup>4</sup>, DERISBOURG S.<sup>1</sup>, DAELEMANS C.<sup>1</sup> et VERCOUTERE A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>2</sup>Département de Neurologie, Hôpital Universitaire Brussel (UZ Brussel)

<sup>3</sup>Département d'Endocrinologie, Algemeen Ziekenhuis Jan Portaels (AZ Vilvoorde)

<sup>4</sup>Département de Médecine générale (ULB)

## RÉSUMÉ

Une patiente de 27 ans ayant subi une chirurgie bariatrique de type bypass a présenté un déficit sévère en thiamine (vitamine B<sub>1</sub>, connu sous le nom de maladie de béribéri dans sa forme neurologique sévère). Cette chirurgie malabsorptive peut entraîner des pertes de poids drastique, et en l'absence d'une supplémentation vitaminique adéquate, peut causer de nombreuses carences. La maladie a eu lieu au cours d'une première grossesse survenue quelques semaines après l'intervention. La patiente a évolué favorablement sur le plan neurologique et le devenir néonatal était sans particularité. Malgré la gravité de la maladie, une récurrence du déficit en thiamine a été objectivée lors d'une seconde grossesse. Les patientes à risques de carences doivent bénéficier d'une sensibilisation accrue, d'un dépistage sérique systématique et d'une prise de compléments vitaminiques contrôlée.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 123-126

Doi : 10.30637/2023.21-057

Mots-clés : carence en thiamine, chirurgie bariatrique, grossesse

## ABSTRACT

A 27 years-old patient developed a severe thiamine (vitamine B<sub>1</sub>) deficiency (known as beriberi disease in its severe neurological form) after a bypass bariatric surgery. This malabsorptive surgery can lead to drastic weight loss, and in absence of adequate vitamin supplementation can cause various deficiencies. The disease occurred during a first pregnancy, a few weeks after the operation. We noted a good neurological evolution, and the neonatal outcome was normal. Despite the gravity of the disease, a recurrence of thiamine deficiency was observed during a second pregnancy. Patients at risk of deficiency should get an increased awareness, systematic serum screening and controlled vitamin supplementation.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 123-126

Doi : 10.30637/2023.21-057

Key words : thiamine deficiency, bariatric surgery, pregnancy

## INTRODUCTION

D'après les chiffres du CEpiP<sup>1</sup>, la proportion de femmes enceintes qui souffrent de surpoids (IMC [Indice de masse corporelle] > 25kg/m<sup>2</sup>) ou d'obésité (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) a augmenté de 34,7 % à 41,2 % en Wallonie et de 32,7 % à 39,4 % à Bruxelles entre 2010 et 2019. Les répercussions médicales de l'obésité sont multiples, ce qui mène les patientes à recourir à la chirurgie bariatrique pour perdre du poids rapidement<sup>2</sup>. La chirurgie bariatrique malabsorptive (diminution de l'assimilation du bol alimentaire par amputation de segments digestifs) ou mixte (malabsorptive et restrictive) engendre entre autres des risques de carences vitaminiques<sup>2</sup>. Les patientes sont

souvent à risque de malnutrition avant leur chirurgie<sup>3</sup>. En effet, les apports alimentaires des candidats à la chirurgie sont souvent déséquilibrés, peu variés, notamment en vitamines et minéraux. Ces carences peuvent être rapidement aggravées en postopératoire<sup>4</sup>. Il est donc conseillé de postposer une grossesse jusqu'à ce que le poids soit stabilisé et les déficiences corrigées<sup>2</sup>. Selon les recommandations, une grossesse est envisageable à partir de 12 à 24 mois, suivant le type d'intervention chirurgicale<sup>2,5</sup>.

## CAS CLINIQUE

Une patiente nullipare de 27 ans, sans antécédent médico-chirurgical notable, a bénéficié d'un bypass de Roux en Y, dans le cadre d'une obésité morbide (IMC à 42kg/m<sup>2</sup>). Cette procédure consiste en un pontage intestinal en forme de Y entraînant la diminution du volume de la poche gastrique et la malabsorption par la dérivation d'une partie de l'estomac et de la portion proximale de l'intestin grêle. La perte de poids a été fulgurante dans les suites opératoires (perte de 28 kg en deux mois) et une grossesse est survenue moins de trois mois après l'intervention. Bien que prescrits par le chirurgien digestif, la patiente n'a pris aucun complément vitaminique.

Environ 12 semaines après la chirurgie, soit à quatre semaines d'aménorrhée (SA), la patiente se plaint de douleurs des extrémités des membres. Lors de la première consultation, l'examen clinique montre une diminution isolée du réflexe rotulien droit, ainsi qu'une hypersensibilité des quatre membres sans perte de force musculaire. Lors des consultations suivantes, on note une altération des réflexes ostéotendineux, principalement à droite (réflexe bicipital, tricipital, huméro-stylo-radial et achilléen) ainsi qu'une quadriparésie avec une altération de la marche, possible uniquement avec assistance et une perte de force musculaire (estimée à 3/5). Le diagnostic différentiel d'un tel tableau neurologique est le syndrome de Guillain-Barré, la maladie de Lyme, la sclérose en plaque ainsi que les neuropathies sur intoxication aux métaux lourds ou sur neuropathies métaboliques (éthylque ou carentielles).

Le bilan biologique montre une carence sévère en vitamine B<sub>1</sub> (60 nmol/l, valeur normale entre 67-200 nmol/l), le reste du bilan est sans particularité (fonctions hépatique et rénale, ionogramme, hémogramme, bilan auto-immun et sérologies virales). Les dosages des vitamines B<sub>12</sub> et B<sub>9</sub> et les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont dans les limites de la normale. L'analyse de la ponction lombaire est négative. L'électromyogramme montre des signes de polyradiculopathie et de conduction ralentie sans signe franc de démyélinisation.

La maladie de béribéri sur malnutrition secondaire à une chirurgie bariatrique est confirmée. Le traitement consiste d'une part à pallier les carences vitaminiques (injection intra-musculaire de vitamine B<sub>1</sub> 250 mg 1x/semaine, vitamine D 1000000 1x/3mois, calcium *per os* 1500 mg 1x/j, Fer 105 mg/j, Zinc 20 mg/j, Iode 250 µg/j) et d'autre part à soulager les douleurs (Gabapentine 800 mg 1x/j) et les vomissements (métoclopramide 10 mg 3x/j si nécessaire).

La patiente récupère progressivement d'un point de vue neurologique. On note une ataxie (trouble principalement de la coordination sans atteinte oculomotrice) persistante une dizaine de jours. La force musculaire s'améliore sur la même durée. Cependant les douleurs neuropathiques et les acroparesthésies invalidantes persistent, justifiant une majoration du traitement par gabapentine à 800 mg 3x/j.

Lors du suivi prénatal, une échographie est prévue

tous les mois à partir de 22 SA, ainsi qu'une biologie de contrôle des taux d'acide folique, des vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, et des vitamines A, D, E et K. La grossesse se déroule sans incident notable. Cependant, l'accouchement est compliqué d'une césarienne pour souffrance fœtale aiguë à la suite d'un essai de déclenchement pour terme dépassé à 41 SA et trois jours. Le bébé, bien que hypotrophe (2710 g) à la naissance, évolue favorablement.

La patiente a continué son suivi en post-partum en neurologie sans aggravation notable sur le plan neurologique. Elle s'est représentée deux ans plus tard en consultation d'obstétrique pour une nouvelle grossesse. La grossesse, sans vomissements gravidiques, a été un facteur déclenchant d'un nouvel épisode de béribéri au 3<sup>e</sup> trimestre (à 34 SA) avec des symptômes similaires (vitamine B<sub>1</sub> dosée à 62 nmol/l). Un traitement identique est reconduit avec une amélioration des symptômes. La patiente donne naissance à un petit garçon de 3480 g lors d'une césarienne pour dyscinésie suite à un essai de déclenchement pour dépassement de terme. Les deux garçons nés en 2015 et 2018 sont nés en bonne santé et n'ont présenté aucun trouble du développement par la suite.

## DISCUSSION

Ce cas illustre les complications neurologiques d'une avitaminose suite à un défaut d'absorption chez une patiente dont les apports sont inadéquats<sup>6</sup>. L'apport journalier recommandé de thiamine est de 1,1 à 1,4 mg/j<sup>7</sup>, selon le sexe. Les besoins sont plus élevés de 0,4 à 0,5 mg/j dans certaines situations et particulièrement pendant la grossesse.

On observe différentes formes de carence en thiamine :

- sub-clinique (donc asymptomatique), près de 30 % des patients ayant subi un bypass gastrique ou une résection digestive haute sont à risque de développer un déficit sub-clinique en vitamine B<sub>1</sub><sup>8</sup>;
- prolongées :
  - Le béribéri sec entraîne une neuropathie mixte sensitivo-motrice (encéphalopathie de Wernicke associée parfois à une psychose de Korsakoff) ;
  - Le béribéri humide (« *wet beriberi* ») entraîne une atteinte cardiovasculaire liée à une dysautonomie et une altération du métabolisme énergétique myocardique<sup>7</sup>.

Le tableau clinique de la patiente s'apparente à la forme sèche de la maladie. Cette complication est rare après une chirurgie bariatrique : 1,7 cas de carence en vitamine B<sub>1</sub> ont été rencontrés pour 10.000 chirurgies bariatriques dans l'étude de Chang<sup>8</sup> qui comporte 168.010 cas recensés. Les symptômes de la maladie apparaissent en général 4 à 12 semaines après l'intervention<sup>8</sup>. Les facteurs de risques de développement de la maladie sont principalement liés à une malabsorption intestinale ou à des besoins physiologiques accrus. Les causes

de malabsorption sont les vomissements prolongés, les chirurgies bariatriques ou gastro-intestinales, l'hyperémèse gravidique, l'anorexie, la malnutrition et l'alcoolisme. Les besoins physiologiques sont accrus lors de changements physiques comme le passage de l'enfance à l'adolescence, la grossesse, la lactation, l'hyperthyroïdie, le sepsis, les croissances tumorales rapides et l'exercice physique intense répété<sup>7</sup>.

Notre patiente présente de multiples facteurs de risque de malabsorption (chirurgie bariatrique et malnutrition) auxquels vont s'ajouter des facteurs de risque obstétricaux (grossesse et hyperémèse gravidique lors de la première grossesse).

Un manque de thiamine engendre une anomalie de la synthèse de l'acétylcholine et de la transmission neuronale<sup>6</sup>. Les symptômes habituellement rencontrés en cas de béribéri sec sont principalement neurologiques : diminution de la sensibilité cutanée, atrophie musculaire et neuropathie périphérique. La neuropathie périphérique est objectivée par l'apparition à l'examen neurologique de paresthésies, de diminution ou abolition de réflexes, de perte de sensibilité, de trouble de la marche et de perte de force musculaire<sup>7</sup>. La patiente a présenté la totalité des symptômes à l'exception de l'atrophie musculaire et de la perte de sensibilité. Le diagnostic de la maladie de béribéri repose sur la reconnaissance des symptômes et signes cliniques et sur les valeurs sériques de la vitamine B1.

L'étude multicentrique NEUROBAR d'Alligier *et al.*<sup>9</sup> s'intéresse à l'évolution des symptômes à la suite d'un béribéri sec. Elle estime la résolution complète

des symptômes dans 26,4 % des cas, une persistance de séquelles neurologiques dans 67,6 % des cas ainsi que des décès dans 5,8 % des cas. Cette étude ne s'intéresse cependant pas spécifiquement aux femmes enceintes.

La grossesse est un facteur favorisant et déclenchant. Des cas de béribéri ont été décrits pendant la grossesse en cas d'hyperémèse gravidique et de lactation<sup>10</sup>; mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas de développement et de récurrence de béribéri lié à une chirurgie bariatrique et déclenchés par la grossesse. Un suivi interdisciplinaire rapproché de patientes qui ont subi une chirurgie bariatrique en période reproductive doit être systématiquement instauré car les complications maternelles<sup>11</sup> et fœtales liées à la chirurgie sont multiples. Les malformations fœtales sont la non-fermeture du tube neural pour un déficit en vitamines B12 et B9 et les malformations oculaires pour un déficit en vitamine A<sup>12</sup>. Bâ, dans une étude prospective en double aveugle, a appliqué sur des rats différents régimes alimentaires (sans thiamine, avec alcool, avec thiamine et alcool, avec saccharose par rapport à un groupe contrôle)<sup>13</sup>. Différentes complications d'une déficience en vitamine B1 sont observées : mort fœtale, fausse couche tardive, petit poids de naissance et hémorragie de la délivrance. Plus d'études chez les femmes enceintes sont nécessaires. On constate que chez notre patiente, le premier bébé présente un petit poids de naissance. La récurrence des symptômes lors de la seconde grossesse illustre la difficulté à sensibiliser certaines patientes aux risques encourus en cas d'absence de supplémentation.

## CONCLUSION

Lors de la grossesse, les carences nutritionnelles sont responsables de complications à la fois maternelles et fœtales. La multiplication des facteurs favorisants est à surveiller au sein des populations à risque afin de mieux prévenir l'apparition des carences et leurs manifestations sévères. Les patientes à risques doivent bénéficier d'un dépistage sérique systématique et d'une prise de compléments vitaminiques contrôlée (vitamine B1 plus spécifiquement). Une patiente enceinte avec un antécédent de chirurgie bariatrique nécessite un suivi particulier, interdisciplinaire, centré sur la patiente et son fœtus afin de diminuer les éventuelles complications obstétricales.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Leroy C, Van Leeuw V. Santé périnatale en Wallonie - Année 2019. Centre d'Epidémiologie périnatale, 2020. [https://www.cepip.be/pdf/rapport\\_CEPIP\\_Wal2019\\_2tma.pdf](https://www.cepip.be/pdf/rapport_CEPIP_Wal2019_2tma.pdf)
2. Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N *et al.* Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019;20(11):1507-22.
3. Barker M, Dombrowski SU, Colbourn T, Fall CHD, Kriznik NM, Lawrence WT *et al.* Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet.* 2018;391(10132):1853-64.
4. Jakobsen GS, Småstuen MC, Sandbu R, Nordstrand N, Hofsø D, Lindberg M *et al.* Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *JAMA.* 2018;319(3):291-301.
5. Narayanan RP, Syed AA. Pregnancy Following Bariatric Surgery-Medical Complications and Management. *Obes Surg.* 2016;26(10):2523-9.
6. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery - review of the literature. *Obes Facts.* 2014;7(4):246-52.
7. Wilson RB. Pathophysiology, prevention, and treatment of beriberi after gastric surgery. *Nutr Rev.* 2020;78(12):1015-1029.
8. Chang CG, Adams-Huet B, Provost DA. Acute post-gastric reduction surgery (APGARS) neuropathy. *Obes Surg.* 2004;14(2):182-9.
9. Alligier M, Borel AL, Savey V, Rives-Lange C, Brindisi MC, Pigué X *et al.* A series of severe neurologic complications after bariatric surgery in France: the NEUROBAR Study. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(10):1429-35.
10. Hegde N, Ashwal AJ, Deekonda S, Suresh KK. A case series of rare neurological and cardio-pulmonary manifestations of thiamine deficiency in pregnancy and lactation. *Obstet Med.* 2021;14(4):263-8.
11. Koike H, Misu K, Hattori N, Ito S, Ichimura M, Ito H *et al.* Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(3):357-62.
12. Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B *et al.* Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Adv Nutr.* 2015;6(4):420-9.
13. Bâ A. Alcohol and B1 vitamin deficiency-related stillbirths. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):452-7.

### CORRESPONDANCE :

S. SAFRAOUI  
Hôpital Erasme  
Département de Gynécologie - Obstétrique  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : safraouisophia@hotmail.com

# Diabète de type I de novo sur Pembrolizumab

## *Immune checkpoint inhibitor–induced diabetes mellitus*

GEELHAND M.<sup>1</sup>, COUSSEMENT G.<sup>1</sup>, BRANDÃO M.<sup>2</sup> et MEERT A.-P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine interne, Soins intensifs et Urgences oncologiques, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>2</sup>Service d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Une patiente de 63 ans, suivie pour une néoplasie pulmonaire traitée par Pembrolizumab, se présente aux urgences avec une acidose métabolique sévère et une hyperglycémie. Le bilan aboutit au diagnostic d'une acidocétose sur diabète de type I de novo induit par le Pembrolizumab. Au vu de l'importance grandissante des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique de certaines tumeurs solides, la connaissance de leurs effets secondaires devient un outil important pour le clinicien. Parmi les complications, il est bon de reconnaître les endocrinopathies induites, les atteintes les plus fréquentes étant thyroïdiennes et hypophysaires. Bien que plus rare, le développement d'un diabète de type I de novo, comme illustré par le cas de notre patiente, est également possible. La pathologie pancréatique induite peut présenter une installation rapide avec fréquemment une présentation d'acidocétose d'emblée. L'éducation du patient aux prodromes diabétiques et à la reconnaissance des signes d'alerte, est une stratégie recommandable en plus de la surveillance glycémique à chaque visite. Le traitement de l'acidocétose et le suivi du diabète par la suite, ne diffèrent pas de la prise en charge classique.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 127-129

Doi : 10.30637/2023.22-025

Mots-clés : Pembrolizumab, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, diabetes mellitus, effets indésirables liés à l'immunité (IRAE)

### ABSTRACT

A 63-year-old patient with lung cancer, treated with Pembrolizumab, presented a severe metabolic acidosis and hyperglycemia. The work-up showed ketoacidosis due to a de novo type I diabetes induced by Pembrolizumab. Given the growing importance of immunotherapies in the therapeutic arsenal of certain solid tumors, knowledge of their side effects is becoming an important tool for the clinician. Among the complications, it is good to recognize induced endocrinopathies, the most frequent attacks being thyroid and pituitary. Although rarer, the development of de novo type I diabetes, as illustrated by the case of our patient, is also possible. The induced pancreatic pathology can present a rapid onset with frequent presentation of ketoacidosis from the outset. Patient education on diabetic prodromes and recognition of warning signs is a recommended strategy in addition to glycemic monitoring at each visit. The treatment of ketoacidosis and the monitoring of diabetes thereafter do not differ from conventional care.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 127-129

Doi : 10.30637/2023.22-025

Key words : Pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors, diabetes mellitus, immune-related adverse events (IRAE)

## INTRODUCTION

Au vu de l'importance grandissante des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique de certaines tumeurs solides, la connaissance de leurs effets secondaires devient un outil important pour le clinicien. Nous rapportons ici le cas d'une patiente présentant un diabète de type I induit par Pembrolizumab.

## DESCRIPTION DU CAS

Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans consultant aux urgences dans un contexte de dyspnée et confusion. La patiente est suivie pour un adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules d'emblée métastatique au niveau pleural et médiastinal (PD-L1 positif à plus de 50%, présence d'une mutation *KRAS - G12V*; *EGFR*,

*ALK* et *ROS1* négatifs). Six cures d'immunothérapie par Pembrolizumab sont administrées mais arrêtées suite au développement d'une néphrite interstitielle d'origine médicamenteuse probable (Pembrolizumab versus Amoxicilline-acide clavulanique). Une progression locale de la maladie est mise en évidence neuf mois après l'arrêt du Pembrolizumab qui sera alors repris. Au total, la patiente a bénéficié de 20 cures d'immunothérapie, dont la dernière 20 jours avant l'admission.

Comme autres antécédents, la patiente a une hypertension artérielle non-traitée, une hypertension artérielle pulmonaire légère, une gastrite peptique et une bronchite chronique GOLD II traitée par salmétérol-fluticasone. Il existait un tabagisme estimé à 25 paquets-années, arrêté il y a 20 ans. La patiente se connaît une allergie aux produits iodés ainsi qu'à l'amoxicilline-acide clavulanique.

Quatre jours après avoir reçu la seconde dose du vaccin anti-SARS-CoV-2 (Comirnaty, de Pfizer/BioNTech), la patiente est admise aux urgences via le SMUR dans un contexte de dyspnée et confusion. La famille rapporte une dégradation de l'état général depuis cinq jours, accompagnée de polyurie et polydipsie. A l'examen physique, la patiente est confuse et polypnéique (fréquence respiratoire 28/min). La fréquence cardiaque est à 95 bpm, la tension artérielle à 130/90 mmHg, la saturation en oxygène à 98% à l'air ambiant et la patiente est apyrétique. L'auscultation pulmonaire montre des râles crépitants en base gauche. Le reste de l'examen physique est sans particularité. La gazométrie artérielle montre une acidose métabolique sévère (pH 6,95, PaCO<sub>2</sub> 17 mmHg, PaO<sub>2</sub> 106 mmHg, lactate 1,7 mmol/L) et une glycémie à 847 mg/dL. La biologie met en évidence une insuffisance rénale aiguë et des corps cétoniques sont présents lors de l'examen des urines. Le diagnostic d'acidocétose est retenu. L'acidocétose est traitée par hydratation et insuline en intraveineux. Pour une suspicion de récurrence de néphrite interstitielle, des corticoïdes sont administrés. La patiente s'est rapidement améliorée et a pu être transférée en salle pour poursuivre la prise en charge du diabète.

Face au tableau clinique, la démarche étiologique s'est centrée sur une mise au point d'endocrinopathie. Un diabète de type 2 n'était pas connu dans le dossier. L'hémoglobine glyquée est à 9,6%, le C-Peptide est effondré à 0,160 nmol/L (référence 0,370-1,470). L'anti-GAD est négatif à 2 UI/ml (<5UI/ml). La fonction thyroïdienne est normale et la fonction surrénalienne est ininterprétable au vu des corticoïdes administrés pour suspicion de complication auto-immune. Compte tenu de ces résultats, un diabète de type 1 *de novo* induit par l'immunothérapie est diagnostiqué. Au vu de cette deuxième complication immunologique, le Pembrolizumab est arrêté, malgré un bon contrôle de la maladie néoplasique au moment de l'apparition du diabète.

En raison d'une récurrence tumorale locale six mois après l'arrêt du Pembrolizumab, la patiente est traitée par radiothérapie au niveau thoracique. Le diabète est traité par un schéma insulinaire strict.

## DISCUSSION

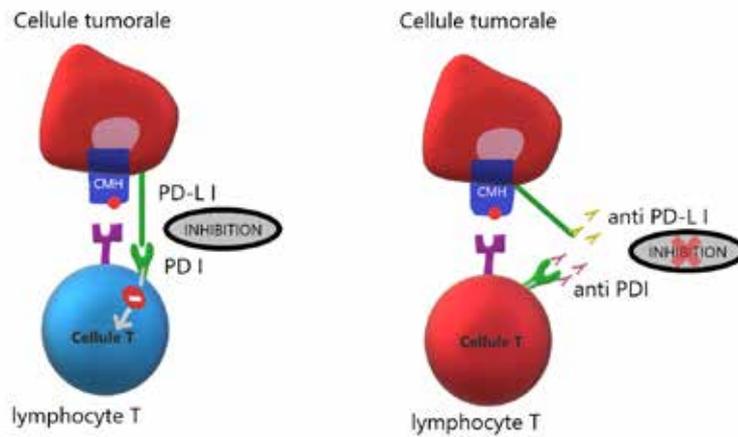
Les immunothérapies prennent de plus en plus de place dans la prise en charge des cancers solides<sup>4,6-9</sup>. Leur mécanisme d'action et les effets secondaires sont différents des chimiothérapies classiques. Leur développement part du postulat que le système immunitaire présente une série de freins afin d'éviter un emballement et maintenir une tolérance au soi. Un de ces mécanismes est l'expression du ligand de PD-1 (PD-L1) qui peut également être retrouvé dans le micro-environnement tumoral. La liaison de PD-L1 avec PD-1, présent à la surface des lymphocytes T CD4+ et d'autres cellules immunitaires, a un effet suppresseur en limitant la prolifération, la sécrétion de cytokines

et la survie des cellules T CD4+<sup>13,7</sup>. Ce mécanisme de tolérance est donc une brèche immunitaire exploitée par certaines tumeurs.

Le Pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 kappa) anti PD-1, cible ce mécanisme en tant que *checkpoint inhibitor* (inhibiteur du point de contrôle immunitaire) (figure). Il fait partie des immunothérapies indiquées dans le traitement de plusieurs néoplasies, dont le cancer pulmonaire non à petites cellules<sup>2</sup>. Parmi les effets secondaires des *checkpoint inhibitors*, les endocrinopathies peuvent toucher jusqu'à 10% des patients selon une méta-analyse reprenant 7551 patients<sup>6</sup>. L'atteinte la plus fréquente est thyroïdienne suivie par l'atteinte hypophysaire<sup>4,6</sup>. L'incidence du diabète de type 1 varie en fonction des séries entre 0,2 et 1,9% des cas<sup>3,5,7</sup>. Similairement au diabète de type 1 classique, on retrouve une chute du taux de c-peptide. Certaines séries rapportent une fréquence importante d'acidocétose (entre 67 et 85,7%) et la majorité des cas rapportés se présentent d'ailleurs sous cette forme<sup>3,7,8</sup>. De plus, la rapidité d'installation des hyperglycémies semble supérieure au diabète de type 1 non-induit<sup>3,7</sup>. Le Pembrolizumab et les autres *checkpoint inhibitors* peuvent également provoquer une perte de contrôle glycémique chez des patients atteints d'un diabète de type 2 bien contrôlé au préalable<sup>3,5,6</sup>.

Malgré une absence de consensus, plusieurs facteurs favorisant l'apparition d'un diabète *de novo* sous immunothérapie pourraient exister: un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, un antécédent d'une autre atteinte auto-immune liée au traitement, l'association de plusieurs immunothérapies ainsi que certains variants HLA<sup>3,7,8,12</sup>. Quant à un potentiel rôle de la vaccination anti-Sars-Cov-2 dans l'apparition d'une endocrinopathie sous *checkpoint inhibitor*, la littérature ne démontre pas de lien actuellement<sup>9</sup>. Il existe cependant un cas clinique décrivant un potentiel lien causal<sup>10</sup>. En outre, dans le cas qui nous concerne, la temporalité joue en défaveur d'une implication causale de la vaccination. Celui-ci fut administré quatre jours avant l'acidocétose et lors de son hospitalisation la patiente présentait une hémoglobine glyquée élevée orientant vers un processus moins aigu.

Les recommandations américaine et européenne suggèrent une gestion de l'acidocétose selon les protocoles habituels<sup>6,11</sup>. En cas de présentation moins aiguë, en présence de cétose et/ou d'hyperglycémie, une suspension de l'immunothérapie le temps d'un retour à un contrôle glycémique est recommandée, mais il est possible de reprendre l'immunothérapie ultérieurement. En outre, une prise en charge en endocrinologie avec une éducation au diabète et la mise en place d'une insulinothérapie adéquate sont à prévoir<sup>6-8,11</sup>. Dans le traitement d'urgence des atteintes immunes, les corticostéroïdes ont une place de choix. Toutefois, dans ce cadre précis, ceux-ci n'ont pas montré de bénéfice, l'atteinte pancréatique étant irréversible<sup>3,7,8</sup>.



L'activation des lymphocytes est dépendante de plusieurs signaux régulateurs, le premier étant la liaison au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Certains de ces signaux ayant une activité stimulante d'autres inhibitrice. Le récepteur inhibiteur programmed death 1 (PD-1) est exprimé par les cellules T et a une action de régulation négative sur les cellules T quand il se lie à PD-L1 et PD-L2 principalement exprimés dans le tissu inflammatoire ou le micro environnement tumoral. L'utilisation d'anticorps bloquant le couple PD-1/PDL-1 résulte en une activation des cellules T avec une spécificité pour la cellule cancéreuse.

## CONCLUSION

La surveillance glycémique sous Pembrolizumab semble importante pour les patients sans et avec diabète à l'initiation du traitement<sup>6,11</sup>. Au vu de l'installation rapide de la pathologie, une éducation du patient aux symptômes typiques (comme la polyurie et polydipsie) pourrait s'avérer être un outil précieux dans la prise en charge anticipée des effets secondaires<sup>7,8</sup>, surtout si le patient a déjà subi d'autres effets secondaires de type auto-immun auparavant.

**Conflits d'intérêt : aucun.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-9.
- European Medicines Agency: EMA/237774/2021- (Consulté le 10/02/2022) Keytruda, Pembrolizumab, 2021 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000591.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE *et al.* Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
- Food and Drug Administration Web site, (Consulté le 10/02/2022) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda>
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-126 Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40(3):315.
- Zand Irani A, Almuwais A, Gibbons H. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus with pembrolizumab. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e245846.
- Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3144-54.
- Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):581-3.
- Makiguchi T, Fukushima T, Tanaka H, Taima K, Takayasu S, Tasaka S. Diabetic ketoacidosis shortly after COVID-19 vaccination in a non-small-cell lung cancer patient receiving combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: A case report. *Thorac Cancer.* 2022;13(8):1220-3.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J *et al.* ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
- Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, Roblot P, Puyade M, Martin M. Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):955.

Travail reçu le 25 février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 1<sup>er</sup> avril 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. GEELHAND

Institut Jules Bordet

Service de Médecine interne

Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles

E-mail : [marie.geelhand.de.merxem@ulb.be](mailto:marie.geelhand.de.merxem@ulb.be)

# Luxation de l'articulation temporo-mandibulaire due à une dystonie aiguë induite par un neuroleptique : rapport de cas

*Temporomandibular joint dislocation due to neuroleptic-induced acute dystonia: case report*

ECHATER S<sup>1</sup>, HASNAOUI M<sup>1</sup>, SAADI I<sup>1</sup>, ONEIB B<sup>1</sup> et ELGHAZOUANI F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de Psychiatrie, CHU Mohammed VI-Oujda, Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Oujda, Université Mohammed premier, Oujda, Maroc

<sup>2</sup>Laboratoire de Recherche sur la Santé materno-infantile et la Santé mentale, Université Mohammed premier d'Oujda, Maroc

## RÉSUMÉ

La dystonie est un trouble du mouvement qui provoque des contractions musculaires continues. La dystonie oromandibulaire se manifeste par un serrement, une ouverture ou une déviation involontaire de la mâchoire et entraîne des troubles du langage, de la déglutition et de l'apparence. Parfois, la dystonie oromandibulaire est si grave qu'elle peut provoquer une luxation de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Les neuroleptiques qui sont principalement utilisés dans le traitement de la schizophrénie ont des effets secondaires extrapyramidaux tels que la dystonie aiguë. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente qui a présenté une luxation de l'articulation temporo-mandibulaire due à une réaction dystonique aiguë induite par un neuroleptique.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 130-133

Doi : 10.30637/2023.22-008

Mots-clés : Dystonie aiguë, luxation temporo-mandibulaire, neuroleptique

## ABSTRACT

Dystonia is a movement disorder that causes sustained muscle contractions. Oromandibular dystonia manifests itself as involuntary clenching, opening or deviation of the jaw and leads to speech, swallowing and appearance problems. Sometimes, oromandibular dystonia is so severe that it can cause dislocation of the temporomandibular joint. Neuroleptics that are primarily used in the treatment of schizophrenia have extrapyramidal side effects such as acute dystonia. We report the case of a young patient who presented temporomandibular joint dislocation due to acute dystonic reaction induced by neuroleptic.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 130-133

Doi : 10.30637/2023.22-008

Key words : Acute dystonia, temporomandibular dislocation, neuroleptic

## INTRODUCTION

La dystonie est un trouble du mouvement qui provoque des contractions musculaires continues, des mouvements de torsion répétitifs et des postures anormales du tronc, du cou, du visage, des bras et des jambes<sup>1</sup>. Les dystonies médicamenteuses secondaires sont fréquemment observées avec des médicaments ayant des effets antidopaminergiques tels que les antipsychotiques ; elles sont causées par une altération de l'équilibre dopaminergique-cholinergique dans le nigrostriatum<sup>2</sup>. Chez la plupart des patients, la dystonie aiguë survient dans les cinq jours suivant le début du traitement, à des endroits variables (orofacial, oculaire, cou et tronc) et avec une sévérité variable<sup>3</sup>. Elle peut se manifester par une crise oculogyre, une protrusion de la langue, un trismus, un blocage de la mâchoire, un torticolis, un spasme laryngé, une difficulté à parler, un opisthotonos, une lordose ou une scoliose et une crise tortipelvienne.

La dystonie oromandibulaire est l'une des dystonies focales qui peut se présenter sous la forme d'un serrement, d'une ouverture ou d'une déviation de la mâchoire et qui entraîne des troubles de la parole et de la déglutition<sup>1</sup>. Parfois, la dystonie oromandibulaire est si grave qu'elle peut provoquer une luxation de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Jusqu'à présent, peu de rapports de cas ont été publiés sur la luxation de l'ATM due aux médicaments antipsychotiques<sup>4</sup>.

## CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 27 ans, mariée, mère d'un enfant, sans antécédent médical ou chirurgical particulier, est suivie pour trouble schizoaffectif depuis 4 ans. Elle a été mise sous olanzapine 10 mg/j et carbamazépine 800 mg/j dont la prise était anarchique au début puis arrêtée définitivement depuis un an. Elle a été admise aux urgences psychiatriques au septième jour du post-partum pour une tentative d'infanticide.

L'examen clinique a objectivé une excitation psychomotrice avec humeur labile, logorrhée, délire de grandeur, de persécution et d'ensorcellement avec une banalisation du trouble de comportement. Elle était apyrétique, normotendue avec des conjonctives pâles. Le reste de l'examen général était sans particularité et on n'a pas noté de trouble du langage ou de la déglutition. Le bilan biologique était également sans particularité (numération formule sanguine, D-dimère, CRP, ionogramme, bilan hépatique et rénal) hormis une anémie ferriprive.

Elle a été mise, en plus de l'olanzapine 15 mg/j, sous chlorpromazine 300 mg/j avec du diazépam 30 mg/j vu l'instabilité psychomotrice. Dès le premier jour du traitement, la patiente a présenté une hypotension artérielle à 80/60 mm Hg, pour laquelle la patiente a bénéficié d'un examen gynécologique (pour éliminer une hémorragie du post-partum) et cardiologique avec ECG qui étaient sans particularités. Malgré, l'administration d'étiléfrine, la patiente a refait une hypotension grave avec installation d'une hypersalivation, une sédation importante associées à une rigidité musculaire plus marquée au niveau facial sous forme d'un trismus et d'une dystonie où la mâchoire était tirée vers le bas. Devant ces effets indésirables, la chlorpromazine a été arrêtée avec mise en place d'un correcteur anticholinergique à base de Trihexyphenidyl 10 mg/j et un myorelaxant (thiocolchicoside 4 mg). La tension artérielle s'est normalisée. Cependant, la patiente a gardé une asymétrie faciale avec des difficultés de mastication et de parole. L'examen clinique a objectivé un prognathisme, une vacuité bilatérale de la cavité glénoïde de l'ATM et une douleur à la palpation (figure 1). Une tomographie du visage a confirmé une luxation antérieure des condyles mandibulaires bilatéraux, sans fracture associée (figure 2). Il n'y avait pas notion de traumatisme pouvant provoquer une luxation de l'ATM.

Le retard diagnostique et la durée incertaine de la luxation ont rendu la prise en charge difficile ; la réduction manuelle était impossible avec une douleur lors de la tentative de manipulation de la mandibule. La réduction a été faite sous anesthésie générale. Une dysmorphose de classe III a été posée par le chirurgien maxillo-facial. Après la réduction, un bandage d'immobilisation de l'articulation a été mis en place pour quelques jours avec une bonne évolution clinique et fonctionnelle.

Nous pensons que la patiente a développé une luxation temporo-mandibulaire suite à une réaction dystonique à la chlorpromazine.

## DISCUSSION

Dans le cas présent, nous rapportons une dystonie oro-mandibulaire avec une luxation temporo-mandibulaire chez une patiente traitée par chlorpromazine et olanzapine. Il s'agit d'une présentation inhabituelle d'une dystonie oro-mandibulaire.

La dystonie oro-mandibulaire se manifeste par un serrement, une ouverture ou une déviation involontaire

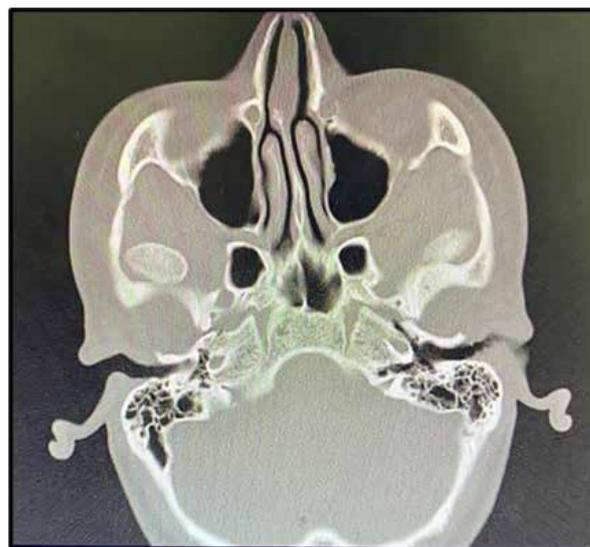
Figure 1

*Patiente présentant une luxation temporo-mandibulaire antérieure bilatérale.*



Figure 2

*Image scanographique montrant une luxation temporo-mandibulaire bilatérale.*



de la mâchoire et entraîne des troubles de la parole, de la déglutition et de l'apparence. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des douleurs de la mâchoire, une dysarthrie, des traumatismes dentaires et temporo-mandibulaires tels que des luxations<sup>4,5</sup>. L'énergie mécanique de la dystonie oro-mandibulaire peut occasionnellement être si élevée qu'elle peut provoquer des luxations bilatérales de l'articulation ATM comme rapportés par Ibrahim et Liu<sup>4,6</sup>.

Les réactions dystoniques induites par les médicaments se produisent généralement avec ceux ayant des effets antidopaminergiques tels que l'halopéridol et la chlorpromazine<sup>5</sup>, qui entraînent une altération de l'équilibre dopaminergique-cholinergique dans le nigrostriatum par blocage des récepteurs D2 de la dopamine, ce qui entraîne un excès de production cholinergique striatale. Les antagonistes des

récepteurs D2 très puissants sont les plus susceptibles de produire une réaction dystonique aiguë. Les agents qui équilibrent le blocage de la dopamine et le blocage des récepteurs muscariniques M1 comme les antipsychotiques atypiques, sont moins susceptibles de provoquer des réactions dystoniques<sup>2</sup>.

Dans une méta-analyse portant sur 12 études et 825 participants, la chlorpromazine a été classée dans le groupe à prévalence élevée de dystonie aiguë avec un pourcentage de 10,9 %, IC (5,2 à 21,3)<sup>3</sup>. Elle survient généralement chez les jeunes patients qui n'ont jamais pris de médicaments anti-dopaminergiques. Avec l'âge, le risque de développer une dystonie est faible, en raison de la diminution du nombre de récepteurs D2<sup>7</sup>. L'hypotension artérielle est un effet anti-adrénergique de la chlorpromazine par le blocage des récepteurs alpha adrénergique périphérique qui entraîne une diminution du tonus vasomoteur<sup>8</sup>. Jusqu'à présent, peu de cas ont été publiés sur les luxations de l'articulation temporo-mandibulaire induites par des antipsychotiques. Parmi ces cas, quatre concernaient principalement les antipsychotiques de première génération tels que l'halopéridol<sup>1,4,5,9</sup> et uniquement deux cas étaient dus à des neuroleptiques atypiques<sup>2,10</sup> (tableau).

Les facteurs de risque prédisposant à ces luxations sont connus et comprennent des conditions telles que

les dysmorphoses maxillo-mandibulaires, le syndrome de l'appareil de la mastication algo-dysfonctionnel et les antécédents de dislocation<sup>11,12</sup>. Une prédominance féminine est retrouvée dans la littérature et serait liée, selon certains auteurs, d'abord à un relâchement du ligament ordinaire en raison de l'imprégnation hormonale et d'autre part à un traitement contraceptif oestroprogestatif qui augmenterait la probabilité d'un dysfonctionnement de l'ATM<sup>11</sup>.

La douleur est souvent le principal symptôme des troubles temporo-mandibulaires qui pousse les patients à chercher de l'aide. Cependant, les personnes souffrant de troubles mentaux semblent moins sensibles à la douleur somatique<sup>13-15</sup>. De plus, ils présentent une anomalie de l'expression de la perception douloureuse et donc la localisation, l'intensité et les caractéristiques de la douleur peuvent être anormalement exprimées ce qui rend le diagnostic difficile<sup>14,16</sup>. C'était le cas de notre patiente qui n'a signalé aucune douleur ou trouble de la déglutition et de la parole, ce qui a retardé le diagnostic et la prise en charge.

Nous pensons que la réaction dystonique aiguë était la cause la plus probable de la luxation de l'ATM chez cette patiente vu l'absence d'un contexte ou de signes traumatiques. Cette complication est rare mais grave et nécessite un diagnostic et un traitement immédiats<sup>4</sup>.

## Tableau

Tableau récapitulatif des cas de luxation de l'articulation temporo-mandibulaire rapportés dans la littérature.

Référence	Age	Sexe	Médicament incriminé	Délai d'apparition des symptômes	Tableau clinique
Connor <i>et al.</i> (1992) <sup>9</sup>	21 ans	♂	Halopéridol	—	Dystonie oro-faciale, asymétrie faciale, difficulté à avaler, hypersalivation, impossibilité de fermer la bouche
Ibrahim <i>et al.</i> (1996) <sup>4</sup>	38 ans	♂	Thiothixène	40 h après le début du traitement	Dystonie oro-faciale, impossibilité de fermer la bouche, de parler ou d'avalier
Eken <i>et al.</i> (2009) <sup>1</sup>	34 ans	♀	Halopéridol (5 mg en IM)	24 h après l'administration d'une seule dose	Contraction au niveau de la mâchoire, asymétrie de la mâchoire
Solomon <i>et al.</i> (2010) <sup>10</sup>	23 ans	♀	Aripiprazole (10 mg/j)	12 h après la première dose	Spasme douloureux des muscles du cou, ouverture forcée de la bouche et déviation de la mâchoire, douleur au niveau de l'ATM, impossibilité de fermer la bouche, d'avalier ou de parler
Zakariaei <i>et al.</i> (2011) <sup>5</sup>		♀	Halopéridol (ingestion de 10 comprimés de 5 mg dans un cadre de tentative de suicide)	8 h	Incapacité de fermer la bouche, douleur dans la région pré-auriculaire
Karthik <i>et al.</i> (2014) <sup>2</sup>	25 ans	♂	Risperidone (2 mg/j) et Amisulpride (100 mg/j)	12 h après la première dose de rispéridone  Même jour que l'administration d'amisulpride	Blocage de la mâchoire, douleur dans la région temporo-mandibulaire, dystonie de la région mandibulaire bilatérale

## CONCLUSION

Nous suggérons que pour les patients présentant des réactions dystoniques faciales aiguës et qui ne répondent pas au traitement médicamenteux standard, un diagnostic de luxation de l'articulation temporo-mandibulaire soit envisagé.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Eken C, GUier V. Temporomandibular Joint Dislocation Due to Haloperidol Induced Acute Dystonia: A Case Report and Review of the Literature. *Erciyes Medical Journal*. 2009;31(1):S10-3.
2. Karthik MS, Prabhu N. Temporomandibular joint dislocation due to atypical antipsychotic-induced acute dystonia: a case report. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(6):282-4.
3. Martino D, Kamik V, Osland S, Barnes TRE, Pringsheim TM. Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2018;63(11):730-9.
4. Ibrahim Z, Brahim MD, Brooks E. Neuroleptic-induced bilateral temporomandibular joint dislocation. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):293-4.
5. Zakariaei Z, Taslimi S, Tabatabaiefar MA, Dargahi MA. Bilateral Dislocation of Temporomandibular Joint Induced by Haloperidol Following Suicide Attempt: A Case Report. *Acta Med Iran*. 2011;50(3):213-5.
6. Liu Z. Bilateral dislocation of mandibular joints induced by haloperidol therapy- a case report. *Sichuan Yi Xue Yuan Xue Bao*. 1985;16(1):82-3.
7. Volkow ND, Moberg PJ, Smith G. Association Between Decline in Brain Dopamine Activity With Age and Cognitive and Motor Impairment in Healthy Individuals. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):344-9.
8. Junichi kurihara, Yoshinobu T, Shigeto S, Yoko O, Hitoshi kato. Effect of midodrine on chlorpromazine -induced orthostatic hypotension on Rabbits: comparison with Amezinium, Etilefrine and Droxidopa. *BiolPharmBull*. 2000;23(12):1445-9.
9. O'Connor M, Rooney MD, Nienaber CP. Neuroleptic- induced dislocation of the jaw. *Br J Psychiat*. 1992;161(2):281-2.
10. Solomon S, Gupta S, Jesudasan J. Temporomandibular dislocation due to aripiprazole induced dystonia: Letter to the Editors. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;70(6):914-5.
11. Oudghiri N, Doumiri M. Dislocation temporo-mandibulaire bilatérale survenue lors d'une éclampsie. *Pan Afr Med J*. 2016;23(14):1-2.
12. Quessard A, Barrière P, Levy F, Steib A, Dupeyron P. Luxation de l'articulation temporo-mandibulaire diagnostiquée au décours d'une anesthésie générale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2008;27(10):846-9.
13. Lévesque M, Potvin S, Marchand S, Stip E, Grignon S, Pierre L *et al*. Pain Perception in Schizophrenia: Evidence of a Specific Pain Response Profile. *Pain Med*. 2012;13(12):1571-9.
14. Ponde de Sena E, de Araújo AN, Alves do Nascimento M, Fontes Baptista A. Temporomandibular disorders in patients with schizophrenia using antipsychotic agents: a discussion paper. *DHPS*. 2014;6:21.
15. Bonnot O, Anderson GM, Cohen D, Willer JC, Tordjman S. Are Patients With Schizophrenia Insensitive to Pain? A Reconsideration of the Question. *Clin J Pain*. 2009;25(3):244-52.
16. Liorca P. Insensibilité à la douleur dans la schizophrénie : mythe ou réalité? *French Journal of Psychiatry*. 2018;1(suppl):S18.

*Travail reçu le 10 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 12 mai 2022.*

### CORRESPONDANCE

S. ECHATER  
CHU Mohammed VI-Oujda  
Hôpital de la santé mentale et des maladies psychiatriques  
Bvd Allal al fassi, Oujda 60010, Maroc  
E-mail : dr.sara919@gmail.com

# Dissection aortique de type Stanford-A, diagnostiquée par l'ischémie aiguë d'un membre inférieur

*Stanford-A aortic dissection, diagnosed with acute lower limb ischaemia*

BEAUPREZ M., LHOIR M. et GUÉRISSE F.

Service des Urgences, CHU de Charleroi

## RÉSUMÉ

La dissection aortique est une urgence vitale peu fréquente dont le pronostic reste sombre. La présentation clinique peut parfois être atypique.

Un homme de 39 ans s'est présenté dans un service d'urgences avec une ischémie aiguë d'un membre inférieur. Le bilan a révélé une dissection aortique de type A, selon Stanford. Le patient a bénéficié d'une cure chirurgicale en urgence par résection de l'aorte ascendante disséquée et interposition d'une prothèse en Dacron.

Face à une clinique d'ischémie de membre inférieur, il est nécessaire d'exclure une potentielle dissection aortique.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 134-136

Doi : 10.30637/2023.22-014

Mots-clés : Dissection aortique, ischémie des membres inférieurs, Stanford-A

## ABSTRACT

Aortic dissection is a rare life-threatening emergency with a poor prognosis. The clinical presentation can be atypical. A 39-year-old man presented to an emergency department with acute lower limb ischaemia. A Stanford type A aortic dissection is diagnosed. An emergency surgery was performed by resecting ascending aorta and replacement by Dacron prosthesis.

Facing a lower limb ischaemia clinic, it is necessary to exclude aortic dissection.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 134-136

Doi : 10.30637/2023.22-014

Key words : Aortic dissection, lower limb ischaemia, Stanford-A

## INTRODUCTION

La dissection aortique est une urgence vitale peu fréquente (4 à 10/100.000 personnes par an)<sup>1</sup>. La présentation clinique classique est dominée par la présence d'une douleur thoracique rétro-sternale irradiant vers la région interscapulaire<sup>2</sup>. Cependant, elle peut être aussi atypique que peu évocatrice de dissection aortique. Il est donc important de connaître les différentes présentations cliniques, y compris rares, afin de ne pas manquer le diagnostic d'une pathologie au pronostic si sombre<sup>1</sup>.

Ce cas clinique concerne une dissection aortique de type Stanford A, avec une présentation clinique atypique.

## CAS CLINIQUE

Un homme de 39 ans est admis aux urgences par ses propres moyens suite à l'apparition d'une douleur brutale au niveau de la face postérieure de la cuisse droite, une heure plus tôt. Comme seuls antécédents médicaux connus initialement, on trouve un tabagisme ancien et une notion de migraine.

A l'admission, on note une pression artérielle à 164/77 mmHg au membre supérieur droit, un rythme cardiaque à 65 battements par minute et une saturation à 95 % à

l'air ambiant. Lors de l'examen clinique, on retrouve un patient inconfortable et transpirant. Un souffle aortique systolique est quantifié à 2/6. Le membre inférieur droit est froid et sans pouls palpé depuis la région fémorale jusqu'en distalité de celui-ci.

Un angio-scanner aortique révèle une dissection aortique de type A selon Stanford, débutant à la base de l'aorte ascendante depuis la valve aortique et s'étendant jusqu'aux artères iliaques, avec thrombose de l'artère iliaque primitive droite.

Le patient a bénéficié d'une cure chirurgicale en urgence par résection de l'aorte ascendante disséquée et interposition d'une prothèse en Dacron de 26 mm de diamètre, sous arrêt circulatoire. En post-opératoire, le patient a séjourné aux soins intensifs durant sept jours. Au réveil, il présentait une hyperesthésie de la cuisse gauche sans dermatome précis, disparaissant sans intervention médicale spécifique. Il a également présenté une infection inguinale gauche à *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*, au niveau de la plaie de la canulation artérielle fémorale gauche ayant évolué parfaitement sous témocilline (14 jours) et sulfaméthoxazole/triméthoprime (5 jours). Un syndrome post-péricardotomie a été rapidement contrôlé par anti-inflammatoires.

Le contrôle tensionnel s'est avéré strict, une quadrithérapie fût nécessaire afin d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130 mmHg de systolique. Le patient a ensuite pu rentrer au domicile avec un suivi rapproché, après 29 jours d'hospitalisation, sans séquelle.

Après le bilan (y compris anatomopathologique), l'étiologie retenue est l'association d'une hypertension artérielle avouée non traitée de longue date, un syndrome d'apnée du sommeil et une obésité morbide.

## REVUE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE SUR LA DISSECTION AORTIQUE

La dissection aortique aiguë est définie par l'interruption de la couche média provoquée par un afflux sanguin provenant de la lumière aortique au travers d'une déchirure de l'intima créant la formation de deux chenaux appelés fausse et vraie lumière. Elle reste plus fréquente chez l'homme âgé mais est plus mortelle pour la femme. Parmi les facteurs de risque, nous trouvons l'hypertension artérielle (65-75 % des cas), l'athérosclérose, le diabète, un traumatisme thoracique, le tabagisme, la présence d'un anévrisme aortique, le syndrome de Marfan, l'usage de drogue intraveineuse ou encore une maladie inflammatoire comme l'artérite de Takayasu<sup>1</sup>.

La clinique s'explique par la brutalité de la constitution du faux chenal et de ses complications. Le plus fréquemment, les patients présentent une douleur thoracique intense (90 % des cas) prolongée, décrite comme déchirante et accompagnée d'une hypertension artérielle<sup>2</sup>. Lorsque celle-ci débute au niveau de l'aorte ascendante, la douleur se situe au niveau rétro-sternal et migre en interscapulaire, alors que si elle débute au-delà de la crosse, la douleur peut débiter dans le dos ou au niveau de l'abdomen en fonction de sa localisation initiale. Elle peut également s'accompagner de syncope, de manifestations vagales comme les sueurs froides, de nausées ou de vomissements.

Il existe différentes classifications de la dissection aortique, comme la classification Stanford, celle de DeBakey ou encore la dernière proposée en 2020 par Lombardi *et al.*<sup>3</sup>

L'examen clinique peut déceler un souffle diastolique d'insuffisance aortique, une asymétrie tensionnelle supérieure à 20 mmHg, l'absence de pouls périphériques ou encore un déficit neurologique

moteur<sup>4</sup>. On retrouve cette asymétrie tensionnelle, pourtant célèbre, uniquement dans 19 à 30 % pour les dissections de type A et dans 9 à 21 % pour le type B<sup>5</sup>.

La dissection aortique peut se compliquer de différentes manières en fonction de la progression anatomique du faux chenal, avec un état de choc avec collapsus vasculaire issu d'une rupture aortique ou d'une tamponnade, une ischémie myocardique (20 %), des déficits neurologiques comme un accident vasculaire cérébral (10-40 % des dissections de type A) ou encore d'une ischémie de membre<sup>4</sup>.

Le diagnostic est urgent et repose sur un ensemble d'outils, comme la clinique et la connaissance des présentations variées. L'imagerie par CT scanner reste l'examen de choix<sup>3</sup> par sa facilité d'accès et son évaluation globale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %<sup>6</sup>. Il est à noter l'existence d'un score de probabilité pré-test réalisé par l'*American Heart Association*, qui n'est pas encore validé par l'*European Society of Cardiology*.

La prise en charge thérapeutique se fait en fonction du type de dissection selon Stanford, des comorbidités, des lésions associées et de l'état hémodynamique du patient<sup>7</sup>. Celle-ci sera soit chirurgicale (type A et type B avec complications) ou médicale (type B non compliquée) avec une stratégie tensionnelle, rythmique et antalgique<sup>3,7</sup>.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES DISSECTIONS AORTIQUES RÉVÉLÉES PAR L'ISCHÉMIE D'UN MEMBRE

Le syndrome de malperfusion comprend toutes anomalies secondaires au déficit perfusionnel lié à l'extension de la dissection aortique. L'extension aux artères iliaques et fémorales, traduite par une douleur et une ischémie objectivable cliniquement, fait partie de ce syndrome de malperfusion<sup>8</sup>. Une étude rétrospective américaine de 1999, ayant répertorié 1.751 dissections aortiques, rapporte qu'environ 10 % des patients ont présenté, entre autres, des symptômes d'ischémie des membres inférieurs. Cependant, seuls 10 patients ont été diagnostiqués souffrant d'une dissection aortique avec comme seule présentation clinique l'ischémie de membre inférieur<sup>8</sup>. Seuls quelques autres cas ont été répertoriés depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle, comme celui de Afàn *et al.* en 2004<sup>9</sup> ou encore celui de Marcantonio *et al.* en 2012<sup>10</sup>.

## CONCLUSION

Le diagnostic de dissection aortique est une urgence vitale. Il est primordial de connaître la présentation clinique, aussi variée soit-elle. Face à une ischémie de membre inférieur, il est nécessaire d'exclure rapidement la dissection aortique en réalisant un scanner injecté de l'ensemble de l'aorte.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## Figure

Dissection de l'aorte ascendante, de la crosse et de l'aorte descendante. Brèche vasculaire au niveau de l'aorte ascendante.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Bachet J. EM Consulte (Consulté le 02/05/2019). Dissections aiguës de l'aorte : physiopathologie et diagnostic - EM consulte (em-consulte.com)
2. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013;127(20):2031-7.
3. Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP *et al.* Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standards for type B aortic dissections. *J Vasc Surg*. 2020;71(3):723-47.
4. Verhoye JP, Abouliatim I, Larralde A, Benez X, Heautot JF. Chirurgie de la dissection aortique : pour quel patient ? *Presse Médicale*. 2011;40(1):72-80.
5. Mehta RH, O'Gara PT, Bossone E, Nienaber CA, Myrmet T, Cooper JV *et al.* Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):685-92.
6. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H *et al.* ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
7. Khalid F, Gupta S. Aortic dissection presenting as ischemic limb. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(6):438-40.
8. Spodick D. ILEAD-ischemia of the lower extremities due to aortic dissection: The isolated presentation. *Clin Cardiol*. 1999;22(5):353-6.
9. Afán J, Shipolini A, Kyriakides C. A rare case of type A aortic dissection presenting as acute lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(5):563-4.
10. Marcantonio D, Suri P, Coleman K, Taruna A. Aortic Dissection Presenting as Isolated Lower Leg Ischemia. *J Emerg Med*. 2012;42(4):406-8.

Travail reçu le 1er février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 12 mai 2022.

### CORRESPONDANCE :

M. BEAUPREZ  
CHU de Charleroi  
Service des Urgences  
Chaussée de Bruxelles, 140 - 6042 Charleroi  
E-mail : Mickael.beauprez@chu-charleroi.be

# Présentation inhabituelle d'un sarcome histiocytaire

## *Unusual presentation of histiocytic sarcoma*

BENMOUSSA A., MOUFID N., KHOUBILA N., CHERKAOUI S., LMCHAHEB M., QACHOUH M., RACHID M. et MADANI A.

Service d'Hématologie clinique, CHU Ibn Rochd, Hôpital 20 Août 1953, Casablanca

### RÉSUMÉ

Le sarcome histiocytaire est une néoplasie extrêmement rare. La localisation amygdalienne est inhabituelle. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 47 ans présentant une masse amygdalienne gauche augmentant progressivement de volume. La biopsie de la masse était en faveur d'un sarcome histiocytaire, la tomographie par émission de positrons (TEP) a objectivé une atteinte amygdalienne et ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique. Un traitement à base de CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone et vincristine) a été démarré avec une bonne évolution après un an de suivi.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 137-139

Doi : 10.30637/2023.22-052

Mots-clés : Sarcome histiocytaire, diagnostic, traitement, amygdale

### ABSTRACT

Histiocytic sarcoma is an extremely rare neoplasia. We report the case of a 47-year-old patient with a left tonsillar mass progressively increasing in volume. The biopsy of the mass showed a histiocytic sarcoma. Positron emission tomography (PET) scan showed tonsillar and lymph node involvement above and below the diaphragm. A treatment with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone and vincristine) was started with a good evolution after one-year follow up.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 137-139

Doi : 10.30637/2023.22-052

Key words : Histiocytic sarcoma, diagnosis, treatment, tonsil

## INTRODUCTION

Le sarcome histiocytaire (SH) est une maladie histiocytaire non langerhansienne extrêmement rare, de cause inconnue, qui se manifeste le plus souvent par des symptômes liés à des tumeurs extranodales unis ou multifocales. SH peut être primitif ou associé à des hémopathies malignes ou des tumeurs des cellules germinales<sup>1</sup>. Nous rapportons un cas rare de sarcome histiocytaire de localisation amygdalienne avec une bonne évolution sous traitement.

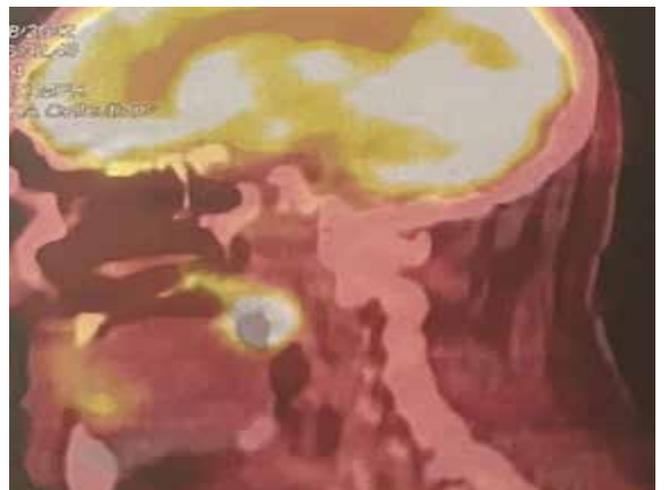
## PATIENT ET OBSERVATION

Un patient âgé de 47 ans, tabagique chronique à 30 paquets/année, sans autre antécédent particulier, présente une masse amygdalienne gauche évoluant depuis 4 mois et augmentant progressivement de volume. Le tableau clinique s'est aggravé par l'apparition d'une dysphagie aux solides, avec altération de l'état général (amaigrissement non chiffré, asthénie, pas de sueurs nocturnes ni de fièvre). L'examen clinique trouve un patient avec un indice de performance à 1, stable sur le plan neurologique, hémodynamique et respiratoire. L'examen cutanéomuqueux objective une masse amygdalienne gauche. Le reste de l'examen somatique est sans particularités, notamment il n'y a pas d'adénopathies ni d'hépatosplénomégalie.

L'hémogramme est normal ainsi que le reste du bilan biologique (urée, créatinine, aspartate aminotransférase, alanine transaminase, LDH, phosphatase alcaline, ferritinémie, CRP, sérologies VIH, VHC, VHB). L'échographie cardiaque est normale. La tomographie à émission de positrons (TEP) a objectivé des lésions hyperfixantes au niveau des amygdales et de ganglions sus et sous-diaphragmatiques (figure).

### Figure

Tomographie par émission de positrons (TEP) montrant une lésion hyperfixante au niveau des amygdales.



La biopsie de la masse amygdalienne est en faveur de sarcome histiocytaire avec une prolifération tumorale maligne largement nécrosée faite de cellules qui expriment faiblement CD45, une positivité pour CD68, CD163 et CD4 tandis que CD117, CD1, CD43, CD5, CD15, MPO, cytokeratine, desmine et myogénine sont négatifs (résultat évalué par 2 lectures anatomopathologiques). La biologie moléculaire n'a pas été réalisée par faute de moyens. La biopsie ostéo-médullaire est normale.

Le patient a été traité selon le protocole CHOP 21 (cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> iv, vincristine 2 mg iv, Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> et prednisolone 100 mg par voie orale) pour six cures au total. L'évolution est marquée par la régression totale de la masse amygdalienne après 2 cures et la TEP est normalisée après 4 cures et à la fin du traitement. Le patient est toujours en rémission après 1 an de suivi.

## DISCUSSION

Le sarcome histiocytaire est une tumeur maligne extrêmement rare et généralement agressive. Il s'observe essentiellement chez des patients âgés de 40 à 60 ans, quelques cas pédiatriques ont été rapportés dans la littérature. Il n'y a pas de facteurs de risque identifiés et la pathogénie de SH reste inconnue<sup>1-3</sup>.

La présentation clinique du sarcome histiocytaire varie en fonction de l'organe atteint. La majorité des patients présentent des signes digestifs, cutanés polymorphes ou pulmonaires. L'atteinte ganglionnaire est observée dans 20 % des cas. Les signes généraux tels que la fièvre et la perte de poids sont fréquents<sup>1-3</sup>. L'infiltration de la moelle osseuse est observée chez 1/3 des malades. Le syndrome d'activation macrophagique est rarement trouvé<sup>4</sup>. Notre patient avait une masse amygdalienne augmentant progressivement de volume avec altération de l'état général et un bilan biologique normal.

Le sarcome histiocytaire peut être confondu avec diverses pathologies néoplasiques notamment certains lymphomes (lymphome anaplasique à grandes cellules, lymphome non hodgkinien à grandes cellules B et lymphome de Hodgkin), des carcinomes peu différenciés ou indifférenciés, les mélanomes, les sarcomes (angiosarcome épithélioïde, sarcome épithélioïde, rhabdomyosarcome pléomorphe et sarcomes pléomorphes non classés), les tumeurs à cellules dendritiques (sarcome à cellules dendritiques folliculaires) et les maladies histiocytaires (histiocytose à cellules de Langerhans et sarcome à cellules de Langerhans).

Malgré les similitudes morphologiques, il existe des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires qui permettent d'établir le diagnostic de SH<sup>5</sup>. SH est typiquement composé de grandes cellules non cohésives, polygonales ou ovoïdes, avec un cytoplasme éosinophile abondant. Il y a généralement un infiltrat inflammatoire important avec une nécrose minime. L'hémophagocytose peut parfois être présente. Les cellules malignes expriment généralement CD68

(histiocytes, macrophages), le lysozyme (histiocytes) CD4 et CD11c, le CD14 membranaire et CD163 avec un taux élevé de l'indice de prolifération Ki-67. Les marqueurs des lymphocytes T et B (CD20, CD3) et les marqueurs épithéliaux sont généralement absents. CD1a, S100 (cellules de langerhans) sont négatifs. Les granules de Birbeck sont absents. Il n'y a pas, lors de l'étude en biologie moléculaire, de réarrangement de la chaîne gamma du récepteur T et de la chaîne lourde des immunoglobulines<sup>6,7</sup>. Les mutations des gènes BRAF (V600E ou autres) et KMT2D ont été trouvées chez certains patients atteints de SH. Une étude de séquençage de nouvelle génération portant sur 18 patients atteints de SH a identifié des mutations récurrentes dans la voie des MAP kinases et des mutations activatrices de KRAS et NRAS<sup>8</sup>. Dans le cas présent, le diagnostic de SH a été établi par une étude immunohistochimique avec des marqueurs similaires à ceux décrits dans la littérature. L'étude anatomopathologique a identifié de grandes cellules avec un cytoplasme éosinophile, positives pour CD68, CD 163 et CD4, prouvant ainsi la prolifération histiocytaire. De plus, les résultats étaient négatifs pour CD1a ce qui exclut les diagnostics de lymphome à cellules géantes et de sarcome à cellules dendritiques.

L'association clonale du sarcome histiocytaire avec d'autres hémopathies malignes est bien décrite dans la littérature, notamment avec les lymphomes non hodgkiniens à cellules B et les leucémies. Les mécanismes de cette association ne sont pas clairement déterminés<sup>9-12</sup>.

Une atteinte localisée de SH semble de bon pronostic, bien que dans une série de 15 patients, il n'y ait pas eu de différence de survie entre les malades avec atteinte localisée et disséminée. Ce résultat est probablement lié au petit nombre de patients inclus.

La résection chirurgicale est le traitement de choix pour les formes localisées du sarcome histiocytaire. Le rôle de la radiothérapie adjuvante après la résection chirurgicale n'est pas clair. Ainsi, trois patients traités par résection chirurgicale et radiothérapie adjuvante n'ont pas eu de récurrence locale<sup>5</sup>. La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante dans les stades localisés n'a pas amélioré la survie globale des patients dans les séries publiées<sup>13,14</sup>. SH avec atteinte disséminée nécessite généralement un traitement systémique. Il n'existe pas de standard, la plupart des cliniciens utilisent les protocoles thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens agressifs essentiellement CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide). En raison du taux élevé de récurrence après chimiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (autologue ou allogénique) est envisagée après rémission sans preuve de son efficacité. Il existe très peu de données sur le traitement optimal des patients atteints de SH associé à d'autres tumeurs malignes. En général, le traitement initial doit cibler le processus le plus agressif, le sarcome histiocytaire ou la tumeur maligne primaire concomitante<sup>13,14</sup>.

## CONCLUSION

SH est une néoplasie agressive dont le diagnostic est difficile. Le pronostic est conditionné par le stade de la maladie. La prise en charge thérapeutique peut comporter plusieurs options thérapeutiques.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Yin P Hung , Xiaohua Qian . Arch Pathol Lab Med. (2020) 144 (5):650-65
2. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK *et al.* Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International lymphoma study group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41(1):1-29.
3. Heath JL, Burgett SE, Gaca AM, Jaffe R, Wechsler DS. Successful treatment of pediatric histio-cytic sarcoma using abbreviated high-risk leu-kemia chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(10):1874-6.
4. Oka K, Nakamine H, Maeda K, Yamakawa M, Imai H, Tada K *et al.* Primary histiocytic sarcoma of the spleen associated with hemophagocytosis. *Int J Hematol*. 2008;87(4):405-9.
5. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD. Extranodal histio-cytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1133-44.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H *et al.*, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue (IARC WHO classification of tumours). Geneva: WHO; 2008.
7. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, *et al.* Revised classification of histiocytes and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.
8. Shanmugam V, Sholl LM, Fletcher CD , Hornick JL. RAS/ MAPK pathway activation defines a common molecular subtype of histiocytic sarcoma. *Mod Pathol*. 2018;31:551.
9. Hure MC, Elco CP, Ward D, Hutchinson L, Meng X, Dorfman DM, Yu H. Histiocytic sarcoma arising from clonally related mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):e49-53.
10. Murarescu ED, Lighezan R, Negru D, Chiselita IR, Plamadeala P, Mihailovici MS. Histiocytic sarcoma associated with Hodgkin's disease. *Romanian J Morphol Embryol*. 2005;46(3):183-7.
11. Mori M, Matsushita A, Takiuchi Y, Arima H, Nagano S, Shimoji S *et al.* Histiocytic sarcoma and underlying chronic myelomonocytic leukemia: a proposal for the developmental classification of histiocytic sarcoma. *Int J Hematology*. 2010;92(1):168-73.
12. Michonneau D, Kaltenbach S, Derrioux C, Trinquand A, Brouzes C, Gibault L *et al.* BRAF(V600E) mutation in a histiocytic sarcoma arising from hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):e117-21.
13. Gounder M, Desai V, Kuk D, Agaram N, Arcila M, Durham B *et al.* Impact of surgery, radiation and systemic therapy on the outcomes of patients with dendritic cell and histiocytic sarcomas. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2413-22.
14. Tsujimura H, Miyaki T, Yamada S, Sugawara T, Ise M, Iwata S *et al.* Successful treatment of histiocytic sarcoma with induction chemotherapy consisting of dose-escalated CHOP plus etoposide and upfront consolidation auto-transplantation. *Int J Hematol*. 2014;100(5):507-10.

Travail reçu le 24 juin 2022 ; accepté dans sa version définitive le 16 novembre 2022.

### CORRESPONDANCE

A. BENMOUSSA  
CHU Ibn Rochd  
Hôpital 20 Août 1953  
Service d'Hématologie clinique  
Rue Lahcen Al Aarjouné, 6  
Casablanca 20250, Maroc  
E-mail : benmoussa-nadine@outlook.fr

# Quand ça ne tourne pas rond aux urgences : à propos d'un cas

*When acute dizziness turns doctors' head in the Emergency Department: about a case*

VAN OVERSTRAETEN C. et CLIGNEZ G.

Service des Urgences, CHU Saint-Pierre, Service des Urgences, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La prise en charge des vertiges aux urgences est difficile. La variabilité clinique, les nombreux diagnostics différentiels et les résonances magnétiques souvent inaccessibles en font un motif de consultation redouté. Le but de cet article est de sensibiliser les urgentistes à une démarche clinique rigoureuse à travers un cas clinique.

**Description :** Un jeune patient sans antécédent est amené aux urgences pour un premier épisode de vertige aigu brutal. Après l'anamnèse et l'examen clinique, les examens complémentaires et l'avis des spécialistes orientent le diagnostic vers celui de névrite vestibulaire aiguë. Un traitement par corticoïdes permet une amélioration clinique rapide et un suivi ambulatoire adéquat permet la résolution complète des symptômes.

**Discussion :** Le diagnostic différentiel d'une névrite vestibulaire aiguë et d'un accident vasculaire cérébral de la fosse postérieure est difficile. Le protocole HINTS (*Head Impulse – Nystagmus – Test of Skew*) est une triade permettant d'orienter efficacement le diagnostic sur une base clinique. Méconnu, sa réalisation n'est pas systématique et devrait être encouragée dans tous les services d'urgence en complément de l'examen neurologique et systématique. L'imagerie indiquée en première intention est l'IRM et sa réalisation en urgence doit être négociée.

**Conclusion :** Une anamnèse complète et un examen physique systématique comprenant l'examen vestibulaire par le protocole HINTS permet d'orienter les origines centrale et périphérique des vertiges isolés dans une majorité de cas. Une prise en charge multidisciplinaire est fondamentale.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 140-143

Doi : 10.30637/2023.22-023

Mots-clés : vertige, HINTS, urgence, IRM

## ABSTRACT

**Introduction:** Management of dizziness in the Emergency Department (ED) is difficult and feared. It's due to clinical variability, differential diagnoses, and inaccessible urgent magnetic resonance imaging (MRI). The purpose of this article is to make emergency doctors aware of a rigorous clinical approach through a clinical case.

**Description:** A young healthy patient is brought to the ED for a first brutal acute dizziness. After anamnesis and physical examination, complementary tests with the opinions of the specialists guide the diagnosis to an acute vestibular neuritis. He has a rapid clinical improvement with corticosteroids. An adequate outpatient follow-up allows complete resolution of symptoms after a few weeks.

**Discussion:** Differential diagnosis of acute vestibular neuritis and cerebellar stroke is difficult. The HINTS protocol (*Head Impulse – Nystagmus – Test of Skew*) is a triad guiding the diagnosis on a clinical basis. Underrated, its realization is not systematic and should be encouraged in all ED coupled with neurological and systematic examinations. The MRI as Gold Standard and its urgent realization must be systematically negotiated with the radiologist.

**Conclusions:** A complete anamnesis and a systematic physical examination (including vestibular examination by HINTS) make possible to distinguish central and peripheral dizziness in most of cases. If imaging is required, MRI should be preferred. Multidisciplinary approach is fundamental.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 140-143

Doi : 10.30637/2023.22-023

Key words : dizziness, HINTS, emergency, MRI.

## INTRODUCTION

Définis comme « une illusion de mouvement », les vertiges s'intègrent dans la vaste catégorie appelée « *Dizziness* » des Anglo-Saxons. Redoutée des urgentistes, cette entité est un motif fréquent de consultation aux urgences - environ 4 % aux Etats-Unis (USA)<sup>1,2</sup>. On retrouve essentiellement des causes bénignes - vestibulopathies périphériques [25 à 35 %] ou troubles psychiatriques [10 à 25 %]. Les causes inconnues représentent 10 % des cas. Il impute aux urgentistes de différencier les étiologies bénignes et malignes de ces troubles, dont les plus redoutées sont les urgences centrales, souvent d'origine vasculaire [5 %].

Leur appréhension est fondée tant par les difficultés diagnostiques que par les erreurs<sup>2,4</sup>. C'est particulièrement vrai pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou les accidents ischémiques transitoires (AIT) du territoire vertébro-basilaire. Le trouble vient également du manque de moyens, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) étant l'examen de choix, généralement indisponible en urgence<sup>2</sup>. Néanmoins, il ne faut pas minimiser la place de l'anamnèse et de l'examen physique, qui orientent efficacement de nombreux diagnostics différentiels<sup>4,6</sup>.

Nous illustrons le cas d'un patient pris en charge à l'Hôpital Saint-Pierre (HSP).

## DESCRIPTION DU CAS

Un homme de quarante ans est admis aux urgences par ambulance, suite à un malaise dans un commerce. Monsieur rapporte une asthénie brutale avec des sueurs tandis qu'il marchait dans le rayon. Transitoirement, une fois assis, les symptômes se sont améliorés. Il n'a pas perdu connaissance, ne présente aucune amnésie des faits, n'a pas chuté, n'a aucune céphalée. Après documentation d'une tension artérielle (TA) à 150/90 mmHg, d'une fréquence cardiaque (FC) à 74 bpm et d'une saturation à l'air ambiant de 98 %, les ambulanciers l'amènent à l'hôpital.

Aux urgences, le patient est conscient et anxieux. Il rapporte des vertiges importants, empêchant la marche et décrits comme permanents, dans toutes les positions, même fixes. Il ne rapporte ni déficit auditif ni acouphène. Il n'y a aucune diplopie ni plainte visuelle. Au niveau neurologique, il ne relaie aucun déficit sensitivomoteur. Il souffre de nausées, sans plainte urinaire ni respiratoire. A la demande, le patient évoque un choc émotionnel récent au travail la semaine précédente (décès). C'est un premier épisode, chez un patient sans antécédent ni traitement chronique. Il n'y a pas de consommation aiguë d'alcool ou de drogue chez ce patient sans assuétude, ni allergie connue.

Le patient est stable (TA 132/89 mmHg, FC 82 bpm, saturation 98 %), apyrétique (35,6°C) avec une glycémie de 94 mg/dL. L'examen physique objective un nystagmus horizontal gauche spontané, inépuisable. L'examen neurologique ne documente aucune anomalie sensitive (absence d'hypo- ou anesthésie de membre) ni motrice (la force est normale et symétrique aux quatre membres). Les réflexes ostéotendineux (achilléens, rotuliens, bicipitaux et huméro-styloradiaux) sont symétriques. En position assise, les manœuvres de Romberg et Barré sont normales ainsi que le testing cérébelleux (manœuvres doigt/nez et talon/genou non dysmétriques). Les nerfs crâniens sont symétriques et les pupilles, isocores et réfléchies, sans raideur de nuque. La marche est non testable. Sur le plan ORL, l'examen des tympans à l'otoscope est strictement normal. L'examen vestibulaire est difficile et compliqué de vomissements. Sous cette réserve, le *Head Impulse Test* (HIT) est non déficitaire. Il n'y a pas de *Skew Deviation* (SD) ni de diplopie. A la manœuvre de Dix et Hallpike, le nystagmus gauche persiste. Le reste de l'examen physique est banal, en ce compris l'absence de souffles cardiaque et carotidiens.

L'ECG n'a pas été réalisé, la clinique n'étant pas évocatrice. Le monitoring continu n'a pas démontré d'anomalie du rythme. L'examen biologique documente une hémoglobine normale (14,6 g/dL), sans syndrome inflammatoire ni anomalie de l'hémostase (INR 0,96 ; PT 112,8 % ; plaquettes 285.000/mm<sup>3</sup>). Le scanner injecté ne montre pas d'AVC à l'étage cérébral ni de processus tumoral. Les axes carotidiens et vertébraux sont perméables et de bon calibre.

Le diagnostic de névrite vestibulaire droite est retenu. Le patient reçoit des corticoïdes et rentre le lendemain, après une réévaluation par l'ORL qui confirme la présence d'une saccade de rattrapage

lors de la manœuvre de HIT à droite. Un traitement par méthylprednisolone durant sept jours (selon un schéma régressif) est instauré avec un relais par bêtahistine et de la kinésithérapie vestibulaire de réhabilitation.

Le bilan complet, une quinzaine de jours après l'évènement, confirme une parésie labyrinthique droite à la vidéo-nystagmographie avec une audiométrie normale. Il persistait une gêne, malgré la très nette amélioration des symptômes. Le traitement par bêtahistine a été pérennisé pour deux mois et le traitement par kinésithérapie pour un mois. Les symptômes se sont complètement amendés dans les semaines suivantes. L'IRM, réalisée de rigueur six mois plus tard pour complétion du bilan, n'a documenté aucune anomalie de l'angle ponto-cérébelleux, un aspect normal des paires de nerfs crâniens VII et VIII (absence de névrome) et l'absence de processus tumoral. De surcroît, aucune lésion ischémique ou hémorragique de l'étage cérébral ou de la fosse postérieure n'a été documentée.

## DISCUSSION

La prise en charge des vertiges aux urgences est difficile et source d'erreurs<sup>3,5</sup> liées à la méconnaissance de ces pathologies, à la variabilité des présentations cliniques et aux difficultés d'accès à l'IRM en urgence. Le contexte, une anamnèse et un examen physique bien conduits permettent déjà de nombreux diagnostics différentiels (tableau).

L'examen vestibulaire incontournable comprend :

- Recherche d'un Nystagmus (+ Lunettes de Frenzel) ;
- *Head Impulse Test* (HIT) ;
- *Skew Deviation* (SD) ;
- Manœuvre de Dix et Hallpike.

Différencier l'origine périphérique ou centrale des vertiges est généralement aisé, surtout si un déficit sensitivo-moteur est associé. Si le vertige est isolé, cette différence est initialement plus difficile à évaluer. En 2009, David Newman-Toker, neurologue, a proposé son protocole HINTS (*Head-Impulse, Nystagmus, Test-of-Skew*) visant à orienter l'origine des vertiges et dont l'utilisation est fondamentale dans des cas de syndromes vestibulaires aigus. Une triade « normale » (nystagmus à direction fixe, principalement horizontal, HIT unilatéralement anormal, sans déviation oblique) associée à un examen neurologique rassurant et une démarche normale permettent d'affirmer la névrite vestibulaire, sans imagerie, dans plus de 90 % des cas. Le protocole « HINTS Plus » lui associe une surdité unilatérale, évocatrice de labyrinthite<sup>4</sup>. Ce protocole, soutenu par d'autres, est peu appliqué par les urgentistes qui manquent d'expertise ou de confiance dans leur examen clinique<sup>5,8</sup>. Notre cas illustre ces manquements. La névrite vestibulaire a été rapidement évoquée, mais l'origine centrale ne pouvait être exclue par le HIT jugé non déficitaire, corrigé le lendemain par l'ORL.

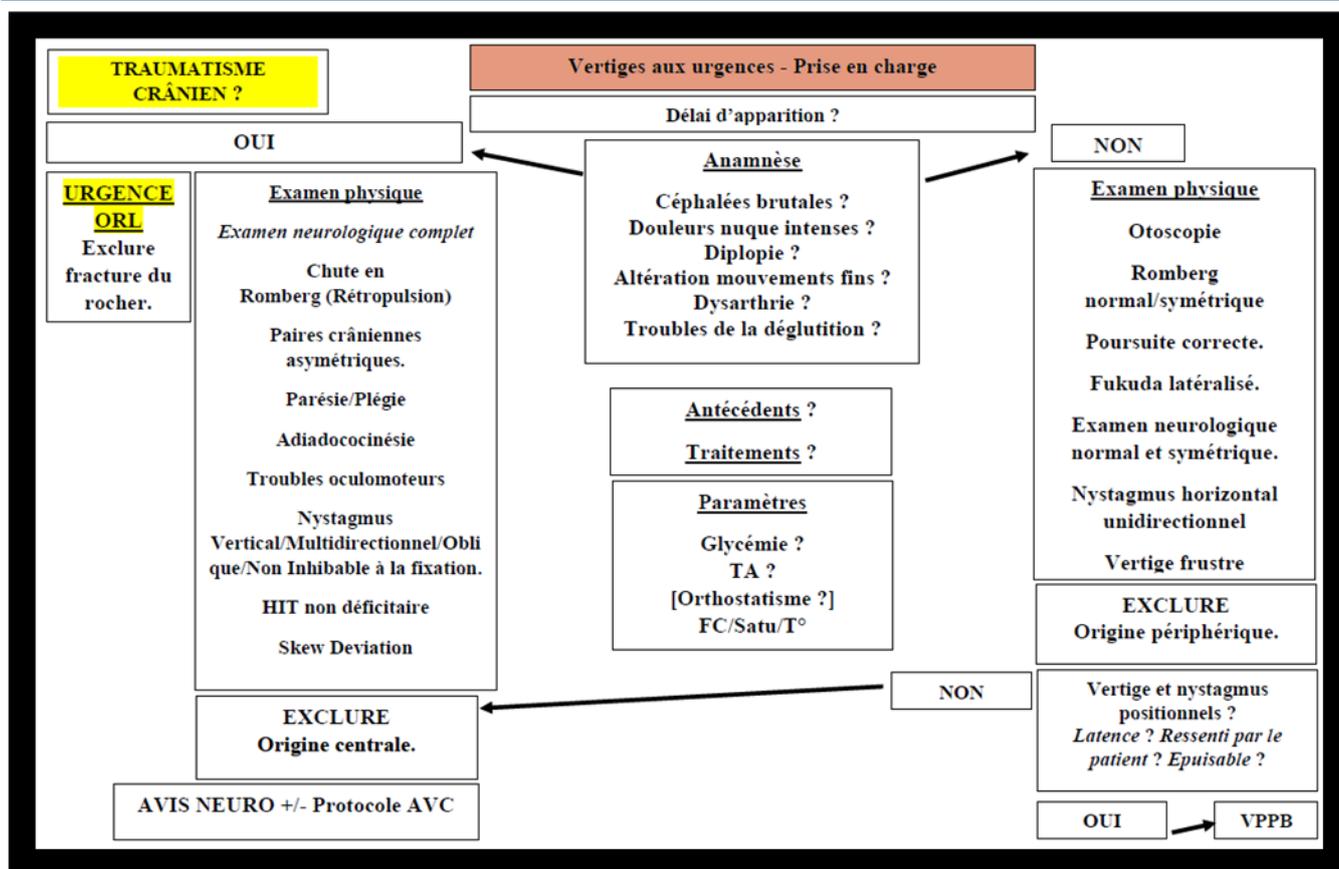
Lorsque la clinique ne permet pas d'affirmer l'origine

Diagnostics principaux aux urgences	Signes cliniques/anamnestiques évocateurs	Tests pertinents au lit du patient
<b>Examens cliniques neurologique, vestibulaire et ORL systématiques</b>		
<b>Origine centrale</b>		
AVC de la fosse postérieure	Déficit sensitivo-moteur, déséquilibre, nystagmus, céphalée brutale	HINTS Contrôle tensionnel
AIT de la fosse postérieure	Déficit sensitivo-moteur, déséquilibre, nystagmus, céphalée brutale	HINTS
<b>Origine périphérique</b>		
Névríte vestibulaire	Nystagmus, nausées/vomissements	HINTS
Labyrinthite	Nystagmus, nausées/vomissements, surdité. Notion de virose	HINTS+
Vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB)	Provoqué par les changements de position. Absent au repos Nausées/Vomissements Nystagmus	Dix et Hallpike
Maladie de Ménière	Vertige récurrent. Surdité.	
Migraine vestibulaire	Vertiges récurrents Céphalées (inconstantes)	Diagnostic d'exclusion.
Barotraumatisme	Accident de plongée.	
Fracture du rocher	Traumatisme, otorragie, paralysie faciale, cophose	
<b>Origine systémique</b>		
Toxique / Médicamenteuse	Anamnèse / Assuétudes / Antécédents	Exclure imprégnation éthylique + Pupilles
Psychiatrique	Anamnèse / Antécédents	
Cardiologique	Palpitations, orthostatisme, (douleur thoracique)	Test d'hypotension orthostatique / ECG si suspicion arythmie
Métabolique (hypoglycémie)	Antécédents, sueurs	Glycémie
	<div style="background-color: yellow; padding: 2px;">Grand Vertige Aigu Durable</div> <div style="background-color: green; padding: 2px;">Vertiges Récurrents</div> <div style="background-color: cyan; padding: 2px;">Vertiges Brefs et Fréquents</div> <div style="background-color: orange; padding: 2px;">Vertiges bref (+ trigger)</div>	

périphérique, une imagerie est réalisée pour exclure l'origine centrale. L'IRM, *Gold Standard* pour investiguer la fosse postérieure (Sensibilité (Se) de 80 à 95 % dans les 24 premières heures<sup>2</sup>) est indisponible en urgence. Par défaut, les spécialistes choisissent la tomodensitométrie (Se médiocre de 7 à 16 % à 24 h<sup>3</sup>), dont la performance est d'autant plus grande que l'AVC est hémorragique, étendu ou que le patient souffre de comorbidités, dont certaines séquelles, déjà visibles, augmentent la probabilité d'une récurrence<sup>9</sup>. Les comorbidités principales sont l'âge, la fibrillation

auriculaire, les antécédents d'AVC ou l'hypertension. D'autre part, certains AVC vertébro-basilaire sont précédés de signes évocateurs transitoires (jusqu'à 16 % d'après l'étude de Paul *et al*)<sup>10</sup>. Autant d'éléments qui étaient absents chez notre patient, dont le nystagmus horizontal gauche orientait également vers l'origine périphérique.

Ce cas clinique a motivé la réalisation d'un protocole visant à orienter au mieux la prise en charge des vertiges aux urgences de l'HSP (figure).



## CONCLUSION

Ce cas illustratif sur les vertiges permet une réflexion sur certains diagnostics difficiles. Une bonne anamnèse et un examen clinique (comprenant le HINTS) permettent déjà de le définir et d'en étayer l'origine, généralement bénigne. Ce cas, illustrant également l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire a également mené à une réflexion conduisant à la réalisation d'un protocole de prise en charge des vertiges à l'HSP.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Connor SEJ, Sriskandan N. Imaging of dizziness. Clin Radiol. 2014;69(2):111-22.
- Kabra R, Robbie H, Connor SEJ. Diagnostic yield and impact of MRI for acute ischaemic stroke in patients presenting with dizziness and vertigo. Clin Radiol. 2015;70(7):736-42.
- Tamutzer AA, Lee S-H, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. Neurology. 2017;88(15):1468-77.
- Edlow JA, Gurley KL, Newman-Toker DE. A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. J Emerg Med. 2018;54(4):469-83.
- Kattah JC. Update on HINTS Plus, With Discussion of Pitfalls and Pearls. J Neurol Phys Ther. 2019;43:S42.
- Toupet M, Van Nechel C. Vertiges en urgence. EMC - Médecine. 2005;2(1):82-106.
- Tilikete C. Silence ! On tourne (les vertiges en pratique). Prat Neurol - FMC. 2020;11(2):92-100.
- Quimby AE, Kwok ESH, Lelli D, Johns P, Tse D. Usage of the HINTS exam and neuroimaging in the assessment of peripheral vertigo in the emergency department. J Otolaryngol - Head Neck Surg. 2018;47(1):54.
- Alawneh KZ. The utility of brain CT scan modality in the management of dizziness at the emergency department: A retrospective single-center study. Ann Med Surg (Lond). 2021;64:102220.
- Paul NL, Simoni M, Rothwell PM. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. Lancet Neurol. 2013;12(1):65-71.

Travail reçu le 21 février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 12 mai 2022.

### CORRESPONDANCE :

C. VAN OVERSTRAETEN

Rue des Prélles, 2

7012 Jemappes.

E-mail : Chloe.van.overstraeten@ulb.be



# Le Nucala® (Mépôlizumab) inhibiteur de l'interleukine 5 dans le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

*Nucala® (Mépôlizumab), Interleukin 5 inhibitor as a treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*

COUSSEMENT G. et ROUFOSSE F.

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

La granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (GEPa) est une maladie rare classifiée parmi les vasculites à ANCA et atteignant les vaisseaux artériels de petit et moyen calibres. Sa physiopathologie complexe combine une inflammation tissulaire éosinophilique et une composante vasculitique. Cliniquement un tableau respiratoire est virtuellement systématique ; toutefois la maladie peut impacter d'autres systèmes notamment cardiovasculaire, neurologique (périphérique et central), digestif, rénal et cutané. Le traitement classique repose sur la corticothérapie associée dans les cas sévères, à un traitement immunosuppresseur pour induire la rémission. Ces thérapeutiques présentent un profil d'effets secondaires conséquent. Étant donné le rôle joué par les éosinophiles dans la pathogenèse, le mépôlizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine (IL)-5 (cytokine clé dans l'activation des éosinophiles) représente un complément thérapeutique intéressant. Cet agent commercialisé sous le nom de Nucala a prouvé son efficacité, avec un profil de toxicité très favorable, dans plusieurs études, et est remboursé en Belgique sous certaines conditions pour plusieurs maladies éosinophiliques, dont la GEPa depuis le mois de juin 2022. Plusieurs études ont montré que son utilisation dans cette indication permet de réduire les exacerbations de la maladie tout en diminuant l'intensité de la corticothérapie. Seules des études prospectives multicentriques permettront de déterminer la place exacte du mépôlizumab dans le traitement de la GEPa.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 144-147

Doi :10.30637/2023.22-093

**Mots-clés :** granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss), vascularite associée aux ANCA, Mépôlizumab, IL-5

## ABSTRACT

Eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA) is a rare disease classified among the ANCA-associated vasculitis affecting small and medium-sized vessels. Its complex pathophysiology combines eosinophilic inflammation in tissues and a vasculitic component. Clinically, respiratory system involvement is virtually systematic, but the disease can also affect other systems, including cardiovascular, neurological (peripheral and central), digestive, renal, and skin. Classically, treatment is based on corticosteroid associated, in severe cases, with immunosuppressive treatment to induce remission. These therapies are associated with significant toxicity. Given the role played by eosinophils in pathogenesis, mepolizumab, a monoclonal antibody directed against interleukin (IL)-5 (a key cytokine in eosinophil activation), represents an interesting addition. This treatment, sold under the brand name Nucala, has proven its effectiveness and favourable safety profile in several studies and is reimbursed in Belgium under some conditions for several eosinophil-associated diseases, including GEPa since June 2022. Several studies have shown that its use in GEPa allows for reduction of disease exacerbations while reducing the intensity of background corticosteroid therapy. Prospective multicentric studies are needed to determine appropriate patient selection and timing for mepolizumab treatment.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 144-147

Doi : 10.30637/2023.22-093

**Key words :** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss), ANCA-associated vasculitis, Mepolizumab, IL-5

## INTRODUCTION

La granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (GEPa) est une maladie rare classifiée parmi les vasculites à ANCA et atteignant les vaisseaux de petit et moyen calibres. Hormis le tableau respiratoire presque systématiquement présent, associant asthme, sinusopathie et de fréquents infiltrats pulmonaires interstitiels à éosinophiles, la maladie peut impacter d'autres systèmes notamment cardiovasculaire, neurologique (périphérique et central), digestif, rénal et cutané. Le traitement classique repose sur la corticothérapie, associée dans les cas sévères, à

un traitement immunosuppresseur musculé pour induire la rémission. Une fois la rémission atteinte, il est préconisé de poursuivre la corticothérapie et (le cas échéant) un traitement immunosuppresseur de maintenance pour prévenir les rechutes. Il est néanmoins souvent difficile de sevrer complètement les corticostéroïdes oraux en raison des fréquentes exacerbations asthmatiques et/ou des poussées de polypose/rhinosinusite. Le mépôlizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine (IL)-5 représente une alternative thérapeutique intéressante.

## GRANULOMATOSE EOSINOPHIQUE AVEC POLYANGÉITE

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (anciennement syndrome de Churg-Strauss) est caractérisée par une vasculite nécrosante atteignant les vaisseaux artériels de petit et moyen calibres et une inflammation granulomateuse éosinophilique<sup>1,2</sup>. La GEPA est associée à l'asthme et très fréquemment à une sinusopathie chronique (rhinosinusite chronique avec ou sans polypose nasosinusienne). La maladie peut présenter des formes limitées à l'appareil respiratoire. Toutefois des atteintes inflammatoires extravasculaires, riches en éosinophiles, atteignant notamment les poumons, le myocarde et le système digestif sont courantes<sup>1</sup>. Sa pathophysiologie est double. D'une part, elle appartient aux vasculites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaire) (AAV, pour ANCA-associated vasculitis)<sup>1</sup> malgré un taux de positivité pour ces anticorps nettement moindre que dans les autres AAV, avoisinant les 30-40 % (majoritairement des anti-MPO)<sup>3,4</sup>. D'autre part, le versant éosinophilique de sa pathogénie la rapproche des syndromes hyperéosinophiliques. L'existence et l'ampleur proportionnellement variables de ces mécanismes à l'œuvre impactent le faisceau de complications ainsi que l'expression clinique de la maladie. Certaines atteintes d'organe sont liées à la toxicité directe des éosinophiles tissulaires notamment à travers la libération locale de substances cytotoxiques tandis que d'autres manifestations sont liées à l'atteinte vasculitique. Ces atteintes à composante plus vasculaire peuvent, entre autres, comprendre du purpura, une neuropathie périphérique et une glomérulonéphrite rapidement progressive<sup>3</sup>. Toutefois la pathogénèse de certaines manifestations reste floue et il est possible que les deux mécanismes décrits ci-dessus soient intriqués<sup>5</sup>.

La sévérité de la maladie est très variable d'un patient à l'autre en fonction des complications et un score de sévérité simple, appelé « *five factor score* », permet de sélectionner les patients chez qui un traitement immunosuppresseur d'emblée plus musclé est justifié en supplément de la corticothérapie<sup>6</sup>.

### ÉOSINOPHILIE, IL-5 ET GEPA

Les éosinophiles sont des granulocytes de l'immunité innée qui participent aux réactions allergiques et à la réponse immune élicitee par les helminthiases. Leur taux peut également s'élever en présence de certains cancers (phénomène paranéoplasique secondaire ou multiplication clonale dans certains néoplasmes myéloïdes), maladies auto-immunes (comme la pemphigoïde bulleuse) et immunodéficiences congénitales (par exemple le syndrome d'hyperIgE). L'activation des éosinophiles dépend de nombreux médiateurs et plus particulièrement du versant Th2 de la réponse immune adaptative. Parmi ceux-ci, l'IL-5 est une cytokine centrale dans la différenciation et la prolifération des éosinophiles, ainsi que dans leur activation, leur recrutement et leur survie

périphérique<sup>3,7</sup>. Celle-ci est produite principalement par les lymphocytes CD4 de type 2 (Th2), les cellules lymphoïdes innées de type 2. Bien que l'IL-5 ne soit pas la seule cytokine impliquée dans la différenciation éosinophilique, sa surproduction peut être suffisante à leur développement, lui donnant une importance centrale dans le processus<sup>7</sup>.

Une étude génomique des patients atteints de GEPA a identifié 8 loci associés à la maladie dont 7 ayant un lien avec les éosinophiles. Parmi eux, un locus associé à l'IL-5 était présent chez les patients ANCA négatifs, une indication de plus du rôle que cette cytokine semble jouer dans la pathogénie complexe de la GEPA<sup>4</sup>.

### MÉPOLIZUMAB

Le mépolizumab, commercialisé sous le nom de Nucala, est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa) ciblant avec une haute affinité l'IL-5. Le mépolizumab neutralise cette cytokine, empêchant qu'elle se lie à son récepteur, interférant donc avec son activation et réduisant la production et la durée de vie des éosinophiles<sup>8</sup>.

A ce jour il est approuvé et remboursé en Belgique comme traitement additionnel pour :

- L'asthme sévère et réfractaire à éosinophiles à une dose de 100 mg/4 semaines en sous-cutané ;
- La polypose nasosinusienne sévère résistante au traitement à la même dose que dans l'asthme réfractaire ;
- La granulomatose éosinophilique avec polyangéite à une dose de 300 mg/4 semaines en sous-cutané ;
- Le syndrome hyperéosinophilique (en l'absence de cause non-hématologique identifiée), à une dose de 300 mg/4 semaines.

Dans les études cliniques conduites dans ces indications, le mépolizumab était bien toléré, avec un profil d'effets secondaires comparable au placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies. Vu le rôle des éosinophiles dans la défense antiparasitaire, l'exclusion d'une helminthiase active et son traitement le cas échéant, sont à réaliser avant l'instauration du traitement<sup>8</sup>.

### EFFICACITE

L'étude-clé MIRRA ayant démontré l'efficacité du mépolizumab dans la GEPA et ayant abouti à son autorisation de mise sur le marché dans cette indication, était une étude en double aveugle, randomisée, d'une durée de 52 semaines, comparant le mépolizumab 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à un placebo. Sur les 136 patients inclus, 28 % des participants sous mépolizumab (19/68) présentaient une rémission d'au moins 24 semaines contre 3 % dans le groupe placebo (2/68)<sup>9</sup>. Dans le groupe mépolizumab, 44 % n'ont pas eu de rechute contre 18 % dans le groupe placebo<sup>10</sup>. Dans une analyse ultérieure, une définition plus large d'une

bonne réponse au traitement, correspondant mieux aux attentes en pratique clinique, a été proposée : atteindre une rémission (absence d'activité clinique de la maladie avec une dose de prednisone de 4 mg ou moins) et/ou pouvoir réduire sa corticothérapie de fond d'au moins 50 %, et/ou ne pas avoir de rechute. Cet objectif composite a été atteint chez 78 % des patients recevant le mépolizumab contre 32 % recevant le placebo<sup>10</sup>.

Cette étude a été suivie d'une série d'études observationnelles, généralement rétrospectives, s'intéressant à l'utilisation et l'efficacité du mépolizumab hors étude clinique sponsorisée. Ces études ont confirmé l'efficacité du mépolizumab sur l'activité de la maladie, essentiellement à travers la réduction des exacerbations asthmatiques et des récives des infiltrats pulmonaires, tout en permettant une réduction de la dose (voire l'arrêt) de la corticothérapie de fond<sup>5,11,12</sup>. Au-delà de la réduction des exacerbations asthmatique, une étude multicentrique a également démontré une amélioration du VEMS dès 3 mois<sup>5</sup>. L'effet sur les manifestations respiratoires hautes était souvent plus mitigé<sup>12</sup>. Quant à l'efficacité éventuelle du mépolizumab sur la composante vasculitique de la maladie, il manque de données dans la littérature permettant de tirer des conclusions. L'étude MIRRA n'explorait pas ce volet de façon suffisamment détaillée et seulement 10 % des patients inclus dans cette étude étaient porteurs d'ANCA. Il est probable que l'utilisation plus répandue de cet agent pour traiter la GEPA permettra d'accumuler plus de données à ce sujet.

Par ailleurs, l'efficacité des traitements dans cette affection est tempérée par le caractère parfois irréversible de certains dommages vasculitiques préalables<sup>9</sup>.

## INTERET THERAPEUTIQUE

Le traitement de la GEPA repose encore majoritairement sur les corticostéroïdes et en cas de forme sévère, sur les immunosuppresseurs<sup>2,9</sup>. Ces deux options thérapeutiques présentent un large panel d'effets secondaires autant à court qu'à long terme. Le mépolizumab, par sa grande spécificité, est une option thérapeutique intéressante à la fois moins toxique et permettant une épargne cortisonique<sup>9,10</sup>.

Dans l'étude MIRRA<sup>9,10</sup>, les patients sous mépolizumab nécessitaient une plus faible dose de corticostéroïdes en fin de traitement. En effet, en fin de programme, 44 % des patients sous mépolizumab avaient une dose de 4 mg de prednisone ou moins, contre 7 % dans le groupe placebo. En outre, 12 % dans le groupe mépolizumab contre 3 % dans le groupe placebo ont pu être complètement sevrés des corticostéroïdes<sup>9</sup> et respectivement 57 % contre 18 % ont pu réduire leur dose de corticostéroïdes de 50 % ou plus<sup>10</sup>. Une réduction des corticostéroïdes a également été observée dans les études observationnelles ultérieures<sup>5,11,12</sup>, notamment dans une étude multicentrique européenne comparant les patients traités par mépolizumab à la dose de 100 versus 300 mg/4 semaines, qui a mis en évidence un arrêt des corticostéroïdes chez 29 % et 42 % des patients respectivement au cours des 24 mois d'observation<sup>5</sup>.



## CONCLUSION

La physiopathologie de la GEPA est complexe et présente encore des zones d'ombre. Toutefois le rôle de l'inflammation éosinophilique est incontestable. De ce fait et par le profil d'effets secondaires des différentes thérapies utilisées à ce jour, une alternative thérapeutique plus ciblée, dirigée contre les éosinophiles, présente un avantage indéniable. Dans ce cadre, le mépolizumab, un anticorps monoclonal ciblant l'IL-5, cytokine clé dans la régulation des granulocytes éosinophiles, représente un complément thérapeutique intéressant. Plusieurs études ont prouvé son efficacité et sa sécurité dans la GEPA et d'autres maladies éosinophiliques chroniques. Son action éventuelle sur la composante vasculitique de cette affection, où les éosinophiles sont associés à d'autres cellules immunes, doit encore être élucidée. Depuis peu, le mépolizumab est approuvé dans le traitement de la GEPA à une dose de 300 mg/4 semaines, chez les patients atteints d'une forme récidivante ou réfractaire de la maladie, sur base des conditions dans lesquelles l'étude MIRRA a été conduite. Toutefois, la question de la dose optimale et de la chronologie d'introduction de ce traitement reste également ouverte. Seule la conduite d'études prospectives multicentriques à large échelle permettra d'apporter des réponses à ces questions. En attendant, l'ajout récent du mépolizumab à l'arsenal thérapeutique pour la GEPA représente un progrès indéniable, permettant d'améliorer la prise en charge de ces patients.

**Conflits d'intérêt : le Dr F. Roufosse est consultante pour les laboratoires GlaxoSmithKline, Astra Zeneca, Merck et Menarini.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545-53.
3. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med.* 2021;8:627776.
4. The European Vasculitis Genetics Consortium, Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR *et al.* Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
5. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S *et al.* Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):295-306.
6. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine.* 2011;90(1):19-27.
7. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of Eosinophilia in the Pathogenesis of Hypereosinophilic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):357-75.
8. European Medicines Agency. Nucala, mepolizumab. Summary of product characteristics.
9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA *et al.* Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-32.
10. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P *et al.* Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2170-7.
11. Ramirez GA, Cariddi A, Noviello S, Campochiaro C, Canti V, Moroni L *et al.* Real-life efficacy and safety of mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical Immunology Communications.* 2022;2:23-9.
12. Ríos-Garcés R, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Arismendi E, Alobid I, Penatti AE *et al.* Response to mepolizumab according to disease manifestations in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:61-6.

Travail reçu le 15 novembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 17 novembre 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

G. COUSSEMENT  
Hôpital Erasme  
Service de Médecine interne  
Route de Lennik 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : gauthier.coussement@ulb.be

## Les vaccins à ARN au-delà de la pandémie

*RNA vaccines beyond the pandemic*

GOLDMAN M.

Institute for Interdisciplinary Innovation in healthcare (I3h), Université libre de Bruxelles (ULB)

La pandémie contre le Covid-19 a révélé le formidable potentiel des vaccins à ARN messenger. Fruit de trois décennies de recherche, ils offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives prometteuses non seulement pour la prévention d'autres maladies infectieuses mais aussi le traitement du cancer<sup>1,2</sup>. A l'heure où les résultats des premiers essais cliniques dans ces nouvelles indications sont communiqués par les firmes pharmaceutiques, il est utile de rappeler qu'il reste des étapes à franchir avant que les vaccins à ARN ne puissent être introduits dans l'arsenal thérapeutique à disposition des infectiologues et des oncologues.

- Dans le domaine des maladies infectieuses, les vaccins à ARN présentent de multiples avantages<sup>2,3</sup>. D'abord et avant tout, ils peuvent être développés très rapidement et produits en masse dès que la séquence génétique de l'antigène à cibler est connue. C'est ainsi que les nouveaux vaccins anti-Covid-19 dirigés contre des sous-variants variants d'Omicron sont devenus disponibles en quelques mois. Autre avantage, la possibilité d'introduire dans le même vaccin plusieurs ARNs codant pour des antigènes différents. Ainsi, une équipe américaine vient de produire un vaccin contenant les ARNs codant pour 20 variantes de l'hémagglutinine du virus influenza, ouvrant la voie vers un vaccin anti-grippe universel<sup>4</sup>. Pour prévenir les infections respiratoires les plus fréquentes, un vaccin ARN qui protège simultanément contre le Covid-19, la grippe et le virus respiratoire syncytial est d'ores et déjà en développement (<https://bit.ly/3PDnSYF>). La capacité des vaccins ARN à induire des réponses immunitaires puissantes est évidemment un atout important pour la protection voire le traitement de maladies infectieuses qui n'ont pu être maîtrisées par les vaccins traditionnels. Actuellement, des essais cliniques sont en cours avec des vaccins à ARN contre le VIH, le cytomégalovirus, le virus Zika<sup>5</sup>.
- Les vaccins ARN encapsulés dans des nanoparticules lipidiques devraient aussi permettre des avancées majeures dans l'immunothérapie du cancer<sup>5</sup>. Cette technologie permet d'anticiper des résultats bien

meilleurs que ceux obtenus jusqu'ici dans les essais cliniques faisant appel à l'ARN sous d'autres formes. Elle va en effet permettre d'immuniser simultanément contre un grand nombre d'antigènes tumoraux qui correspondront très exactement à ceux exprimés par la tumeur du patient. Comme l'ont bien démontré les études sur les vaccins anti-Covid, la stimulation de réponses des lymphocytes T CD8 cytotoxiques est un avantage déterminant de ce type de vaccins, particulièrement lorsqu'il s'agit d'éradiquer des cellules cancéreuses<sup>6</sup>. De plus, les réponses anti-tumorales qui sont induites peuvent être renforcées par l'injection d'anticorps « *anti-immune checkpoint* » dont l'efficacité est maintenant bien établie. Une immunothérapie de ce type combinant vaccin ARN et pembrolizumab a donné des premiers résultats prometteurs dans le mélanome malin avancé (<https://bit.ly/3PAkxck>).

- Ces nouvelles thérapeutiques basées sur l'ARN doivent encore faire l'objet d'études cliniques rigoureuses pour établir tant leur valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes que leur niveau de sécurité. Si les vaccins anti-Covid déployés durant la pandémie présentaient une balance bénéfice-risque indubitablement positive, les conséquences possibles d'une surstimulation du système immunitaire devront continuer à être surveillées très attentivement de manière à identifier les patients à risque de développer des complications<sup>7</sup>. La recherche doit donc se poursuivre pour optimiser cette nouvelle technologie qui ouvre une nouvelle ère dans l'histoire de la médecine, celle d'une vaccinologie personnalisée<sup>8</sup>.

**Conflits d'intérêt : le Dr Goldman est le fondateur de l'Institut d'Immunologie médicale de l'ULB en partenariat avec GlaxoSmithKline. Il a aussi été le premier directeur exécutif de l'Innovative Medicines Initiative, partenariat entre l'Union européenne et la Fédération européenne des Industries et Associations pharmaceutiques et a présidé la Fondation AstraZeneca pour la recherche biomédicale.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:100766.
2. Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Annu Rev Med*. 2022;73:17-39.
3. Tian Y, Deng Z, Yang P. mRNA vaccines: A novel weapon to control infectious diseases. *Front Microbiol*. 2022;13:3770.
4. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H *et al*. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022;378:899-904.
5. Barbier AJ, Yujie Jiang A, Zhang P, Wooster R, Anderson DG. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol*. 2022; 40:840-54.
6. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M *et al*. Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol*. 2022;23:543-55.
7. Goldman M. The Safety of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Vigilance Is Still Required. *J Clin Med*. 2022;11:1248.
8. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: A review. *Vaccine*. 2018;36:5350-7.

*Travail reçu le 20 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 20223*

**CORRESPONDANCE :**

**M. GOLDMAN**  
Institut I3h, Université libre de Bruxelles (ULB)  
Avenue Franklin Roosevelt, 50 - CP 135 - 1050 Bruxelles  
E-mail: mgoldman@i3health.eu



# Acarizax et la place de la désensibilisation allergénique dans l'asthme associé à la rhinite

*Acarizax and the place of allergen desensitisation in asthma associated with rhinitis*

MICHEL O.

Service de Pneumologie, Hôpital Delta et Faculté de Médecine Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Acarizax® est un traitement désensibilisant, par voie sublinguale, vis-à-vis des allergènes d'acariens, partiellement remboursé en Belgique. La place de la désensibilisation allergénique dans l'asthme est brièvement discutée.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 150-152

Doi : 10.30637/2023.23-005

Mots-clés : asthme, désensibilisation, allergènes, acariens

## ABSTRACT

Acarizax® is a desensitizing treatment, by sublingual route, against dust mite allergens, partially reimbursed in Belgium. The place of allergen desensitization in asthma is briefly discussed.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 150-152

Doi : 10.30637/2023.23-005

Key words : asthma, desensitisation, allergens, dust mites

## INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes (toux, dyspnée, oppression, sifflements) variables au cours du temps, associés à un déficit ventilatoire obstructif réversible, spontanément ou après intervention<sup>1</sup>. En Belgique elle touche environ 14 % d'enfants et 7 % d'adultes. Les causes de l'inflammation bronchique sont principalement allergiques. Plus de 90 % des asthmatiques présentent une rhinite allergique associée, qui se caractérise par des éternuements, de la rhinorrhée, du prurit nasal et oral et de l'obstruction, avec parfois de l'anosmie. Elle est souvent accompagnée de conjonctivite. L'évolution de l'asthme se caractérise souvent par une diminution de la qualité de vie, par une dégradation progressive de la fonction pulmonaire et par des épisodes aigus (appelés exacerbations)<sup>1</sup>.

## TRAITEMENT ACTUEL DE L'ASTHME

Le but du traitement est de contrôler totalement les symptômes, éviter la dégradation fonctionnelle (appelée « remodelage bronchique ») ainsi que les exacerbations, tout en limitant les effets secondaires des thérapies. Après avoir confirmé le diagnostic, le traitement repose sur les mesures préventives, l'évaluation des variations de sévérité au cours du temps et l'utilisation de la pharmacothérapie. La prévention comporte, d'une part, le contrôle de l'exposition aux allergènes en cause et aux autres facteurs déclenchants (par exemple médicamenteux) et d'autre part, la désensibilisation

allergénique. Depuis plus de 40 ans, la pierre angulaire du traitement pharmacologique de l'asthme se base sur les corticostéroïdes inhalés (CSI). Au cours du temps, d'autres molécules y ont été associées, comme les bêta-2-mimétiques (LABA) et les anticholinergiques (LAMA) de longue action, et plus accessoirement les antileucotriènes et les dérivés xanthines. En dépit de cet arsenal thérapeutique efficace, 5 à 10 % d'asthmatiques restent incontrôlés, en particulier requérant des corticostéroïdes oraux durant des périodes plus ou moins prolongées, entraînant parfois des admissions d'urgence ou des hospitalisations. Heureusement nous disposons depuis plus de 15 ans de thérapies biologiques ciblées (sur les IgE, sur l'IL5 impliquée dans l'éosinophilie et sur l'IL4) indiquées dans l'asthme sévère et ayant réduit drastiquement l'usage de la corticothérapie systémique et les risques d'hospitalisation antileucotriène<sup>2</sup>.

## IMMUNOTHÉRAPIE DES ALLERGIES RESPIRATOIRES (RHINITE ET ASTHME)

Les traitements pharmacologiques et les biothérapies ne sont toutefois pas curatives. L'interruption de ces thérapies est associée à une récurrence plus ou moins rapide de la maladie.

Seule l'approche préventive allergénique est curative. Elle comporte deux volets :

1. **l'éviction allergénique** : il s'agit de limiter l'exposition aux allergènes impliqués. Par exemple l'éviction des allergènes professionnels, des épithélia d'animaux

(chat et chien), des insectes (cafard), des allergènes de moisissures ou du principal constituant de la poussière de maison, les acariens. Cependant, cette dernière éviction est souvent peu efficace parce que dans notre climat tempéré humide, il est difficile d'obtenir un niveau d'exposition infra-clinique ( $< 10$  mcg d'allergène /g de poussière) ;

**2. la désensibilisation (ou immunothérapie allergénique) :** il s'agit d'un traitement curatif puisque son action est d'atténuer l'inflammation bronchique médiée par les IgE spécifiques. Cette approche sera choisie lorsque l'éviction est impossible (l'allergie pollinique) ou peu efficace (acariens et dans certains cas, les épithélia). Le principe de la désensibilisation a été décrit par Noon, dès 1911. Il s'agit d'administrer l'allergène en cause, par voie sous-cutanée (« SCIT » ou *subcutaneous immunotherapy*) ou sublinguale (« SLIT » ou *sub-lingual immunotherapy*), en le modifiant pour le rendre moins allergénique (donc toléré) tout en conservant ses propriétés « immunogènes » qui aboutiront à une « immunodéviation ». Orchestrés par les lymphocytes régulateurs, les lymphocytes B produisent des IgG<sub>4</sub> (cliniquement neutres), entrant en compétition avec les IgE spécifiques de l'allergène. Au cours des dernières décennies l'industrie a progressivement amélioré et validé ces extraits allergéniques. Aujourd'hui ces extraits sont purifiés et reproductibles, leur contenu en allergène étant stable. Il s'agit le plus souvent d'extraits de protéines « natives » c'est-à-dire obtenus à partir d'une source allergénique (par exemple une culture d'acariens). Récemment des tablettes d'extraits lyophilisés d'allergènes ont été développées pour faciliter et améliorer leur absorption par voie sublinguale.

## PLACE DE LA DÉSENSIBILISATION DE L'ASTHME

Dans l'asthme associé à la rhinite, plusieurs méta-analyses ont comparé l'efficacité contre placebo de la désensibilisation sous-cutanée (« SCIT ») et sublinguale (« SLIT »).

La SCIT est associée à une réduction des scores de symptômes et des besoins en médicaments et elle améliore l'hyper-réactivité bronchique<sup>3</sup>. La prévalence des effets secondaires est d'environ 0,5 %, les effets sérieux (anaphylaxie) étant rares.

Dans la SLIT, des effets modestes sont obtenus sur le contrôle des exacerbations et l'amélioration de la qualité de vie<sup>4-6</sup>. Les effets secondaires sont limités à la sphère orale (syndrome oral) et gastro-œsophagienne<sup>7</sup>. Dans la SLIT, une étude a montré une diminution modeste des besoins en CSI, pour maintenir le contrôle de l'asthme allergique aux acariens<sup>8</sup>. Chez des asthmatiques modérés, allergiques aux acariens, avec un VEMS  $> 70$  %, non totalement contrôlés par CSI,

la SLIT diminue de 9 à 10% le risque d'exacerbations modérées; cependant, les effets secondaires oraux sont fréquents<sup>9</sup>. Une revue récente sur la SLIT (en tablette) dans l'asthme allergique aux acariens, a évalué systématiquement les 7 essais contrôlés randomisés disponibles: chez l'adulte et l'adolescent, le traitement améliore les symptômes de l'asthme, tend à diminuer la consommation des corticostéroïdes inhalés, mais est inconsistant sur le risque d'exacerbations<sup>10</sup>.

Récemment la désensibilisation allergénique a été incluse dans les recommandations « GINA » du traitement de l'asthme sur base d'études contrôlées. Avec un niveau d'évidence B, les auteurs proposent d'envisager d'ajouter la SLIT chez les asthmatiques allergiques aux acariens, non contrôlés par des CSI à faible ou moyenne doses et avec un VEMS  $> 70$  %. Comme tout traitement, il faut envisager individuellement le bénéfice d'une part et les effets secondaires et le coût pour le patient et pour le système de soins de santé, d'autre part<sup>2</sup>.

## DISPONIBILITÉS EN BELGIQUE

Deux produits désensibilisants par voie sublinguale pour les acariens sont enregistrés en 2023 : Acarizax® (ALK) et Orylmit® (Stallergène). Au 1/2/2023, leur coût (hors remboursement) respectif est de 209,58 et 251,56 €/90 tablettes, soit 838,32 € et 1.006,24 €/an. À côté de l'approche sublinguale plusieurs spécialités par voie sous-cutanée (Alutard® SQ (ALK), Puréthel® (HAL)) pour les acariens peuvent être importés à la demande du pharmacien.

## REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

L'extrait allergénique d'acariens sublingual (Acarizax®) est maintenant partiellement remboursé en catégorie C (15 €/boîte à charge de l'assuré ordinaire) et chapitre IV c'est-à-dire incluant certaines conditions : asthme associé à une rhinite allergique aux acariens, avec exacerbations cliniques plus de 2 fois par semaine et/ou réveils nocturnes dus à l'asthme malgré un traitement optimal par CSI + LABA, avec un VEMS  $\geq 70$  % et suivi par un pneumologue. Après une année de traitement le traitement peut être poursuivi un total de 3 ans sous la condition d'une réponse clinique favorable et avec l'accord du Médecin Conseil de l'OA.



## CONCLUSION

En première intention, le traitement de l'asthme repose sur les corticostéroïdes inhalés associés aux bronchodilatateurs de courte et/ou longue action. A côté des mesures d'éviction des acariens, la désensibilisation sublinguale (ou sous-cutanée) peut être envisagée chez des asthmatiques non contrôlés, associés à une rhinite allergique aux acariens et avec un VEMS  $\geq 70$  %.

Acarizax® est une désensibilisation sublinguale partiellement remboursée en Belgique.

**Conflits d'intérêt : Le Dr O. Michel a été subventionné pour une formation universitaire ALK (2020-21).**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available online: <http://www.ginasthma.org> (accessed on 3 January 2023).
2. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMr2032506. PMID: 35020986.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001186.
4. Xu K, Deng Z, Li D, Yuan H, Liu C, Chen Z, Zhu L. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):186-194. .
5. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy.* 2006;61(10):1162-72.
6. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD011293.
7. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y *et al.* Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013;309(12):1278-88.
8. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP *et al.* Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):568-75.e7.
9. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH *et al.* Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(16):1715-25.
10. Wongsu C, Phinyo P, Sompornrattanaphan M, Krikeerati T, Lumkul L, Thongngarm T. Efficacy and Safety of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet in Allergic Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1342-55.e24. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.046. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35181547.

AUTEUR CORRESPONDANT :

O. MICHEL

Faculté de Médecine (ULB) - Campus Erasme / CP 610  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail [olivier.michel@ulb.be](mailto:olivier.michel@ulb.be)

## La Médecine d'après Les leçons du Covid-19

GOLDMAN M.

Editions Académie royale de Belgique, Coll. Regards, juillet 2022,  
ISBN : 978-2-8031-0845-9, 18 euros, 69 pages

C'est dans un petit livre de moins de 70 pages que Michel Goldman nous livre de manière extraordinairement concise les messages qui nous aideront à imaginer la médecine de demain. Point de prédictions surréalistes ou fantastiques, l'auteur nous présente avec lucidité les points forts et les points faibles de notre organisation des soins.

Pour commencer, il nous rappelle à juste titre que l'homme est vulnérable aux infections et que cette vulnérabilité est inégale dans le monde. Avec la connaissance des bactéries et des virus et grâce à la découverte des antibiotiques, pendant un instant au 20<sup>e</sup> siècle, nous nous sommes crus invulnérables jusqu'à ce que le VIH fasse son apparition aux alentours des années 1980. Les antibiotiques, remparts imparables contre la plupart des bactéries, se sont vus affaiblis par l'apparition de résistances et accusés de polluer l'alimentation et les sols.

L'épidémie de Covid-19 au 21<sup>e</sup> siècle fut une véritable explosion multidirectionnelle, comme un feu d'artifice. La recherche s'est accélérée à une vitesse jamais encore observée. Des extrapolations trop rapides de l'éprouvette à l'homme (« *from bench to bedside* ») ont été faites, sans pouvoir prendre le temps de réaliser les études cliniques de manière standardisée. Il a fallu soigner la maladie et surtout la prévenir amenant au concept de « Santé globale » (« *One Health* »).

Oui, la vaccination est le moyen le plus sûr de prévenir une infection virale comme celle du Covid-19 affirme Michel Goldman. Une partie de la population s'est cependant détournée des scientifiques, cependant le mouvement des antivax s'est renforcé au moment où il fallait informer et convaincre rapidement la population que la vaccination est un enjeu de santé publique, que la rapidité des recherches provient non seulement des moyens mis en place mais aussi des connaissances récentes acquises grâce à l'épidémie de SARS-CoV-1.



Les vaccins seuls ne peuvent venir à bout de la pandémie. Il faut plus pour la médecine de demain.

**La littéracie en santé** est une réponse. C'est le partage des connaissances avec les patients et le public qui permettra d'appréhender les incertitudes qui jalonnent l'utilisation des vaccins, de médicaments ou de dispositifs

médicaux. Nous devons tous devenir les acteurs de la santé de demain.

La progression vers la **médecine de précision** issue des études sur les maladies rares demandera l'interdisciplinarité avec des physiciens, des chimistes, des ingénieurs. Celle-ci permet de cibler le traitement et de l'appliquer au patient adéquat, grâce aux connaissances du génome et des « omiques ». On voit poindre la redéfinition des maladies dans différents domaines comme les cancers (par exemple pour le cancer du sein), les maladies auto-immunes et inflammatoires. La mobilisation de l'intelligence collective sera un des enjeux de taille pour la médecine de demain.

**L'intelligence artificielle** a fait avancer la médecine de précision grâce à la collecte d'informations multiples. Il en sera de même d'autres disciplines comme l'imagerie médicale, la santé connectée, la télémédecine...

Un frein à l'accès à l'innovation provient du coût de celle-ci et de la multitude des forces de travail en jeu. Elle ne sera pas la même pour tous, sans partenariat entre le privé et le public et sans le partage avec les pays plus pauvres, sans la générosité qui guide l'accès aux soins pour tous, valeur primordiale. Et le médecin de demain : un artiste, un scientifique, un enseignant et un grand communicateur qui intègre toutes ces qualités ? « Prends garde à toi » !

A. PERETZ

# Compte-rendu du 42<sup>e</sup> Congrès ISICEM

*(International Symposium On Intensive Care & Emergency Medicine)*

**21-24 Mars 2023, Bruxelles**

TACCONE F.S. et VINCENT J.-L.

Département des Soins intensifs, Hôpital universitaire de Bruxelles (HUB), Université libre de Bruxelles (ULB)

## INTRODUCTION

La quarante-deuxième édition du Symposium international sur les Soins intensifs et la Médecine d'Urgence (ISICEM) a accueilli presque 5.000 participants entre le 21 et le 24 Mars 2023 à Bruxelles (figure). Avec un programme de quatre jours dans 10 salles et plus de 600 présentations, les participants ont eu l'occasion d'interagir avec la faculté internationale et de partager des connaissances sur l'ensemble des sujets de soins intensifs et de médecine d'urgence. En plus des formats habituels, de nouvelles expériences plus pratiques ont été proposées, notamment un Village de Formation avec des démonstrations, des cas cliniques et différentes sessions de simulation sur la gestion du trauma, de l'intubation difficile et de la circulation extra-corporelle (ECMO).

### Figure

Quelques chiffres importants du 42<sup>e</sup> Congrès ISICEM.



## SEANCE D'OUVERTURE

Lors de la séance d'ouverture, les premiers résultats de la Table Ronde sur la médecine personnalisée et l'identification de différents phénotypes des malades graves ont été partagés par les Prs Carolyn Calfee (San Francisco) et Anthony Gordon (Londres). La médecine personnalisée est une approche émergente pour le traitement et la prévention des maladies graves, qui prend en compte les variations individuelles dans les gènes, l'environnement et le mode de vie de chaque personne, ainsi que les caractéristiques de leur réponse à l'affection. Le Pr Calfee a expliqué que, dans le contexte des soins intensifs, il s'agit de réfléchir à quand, comment et si nous devrions passer des syndromes, comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) et le sepsis (autrefois aussi appelé « septicémie »), à des phénotypes

particuliers. L'objectif est de mieux cibler les traitements en vue d'améliorer les résultats pour les patients. Le Pr Calfee a ajouté que nous voulons des sous-groupes « cliniquement pertinents, non synonymes, biologiquement plausibles, réactifs au traitement et reproductibles [et facilement déterminables] ». On peut considérer de l'application non seulement dans l'ARDS et le sepsis, mais aussi dans d'autres affections comme les lésions cérébrales traumatiques ou l'insuffisance rénale aiguë (IRA). On a souligné l'importance de comprendre les sous-phénotypes et leur utilité clinique pour influencer le choix des traitements. Par exemple, on a noté des bénéfices potentiels des statines chez certains malades en ARDS ou d'hydrocortisone dans le choc septique sévère. Pour faire avancer ces informations, il est important de comprendre les mécanismes biologiques, les conducteurs moléculaires et de disposer de diagnostics rapides et de science des données. Les participants ont également évoqué la nécessité de modifier le paradigme des essais contrôlés randomisés (ECR) et d'apprendre en cours d'étude en recueillant les bonnes informations avec des essais à design adaptatif.

## DES ETUDES DE HAUT NIVEAU PRESENTÉES EN PREMIÈRE MONDIALE

Le Pr Ewan Goligher a présenté son étude publiée simultanément dans le JAMA<sup>1</sup> sur l'hétérogénéité des effets d'un traitement par héparine à dose thérapeutique chez les patients COVID-19 admis en réanimation<sup>1</sup> ; l'approche multidimensionnelle d'analyse d'hétérogénéité des effets du traitement, utilisée dans cette étude, serait plus puissante que des études randomisées conventionnelles. En résumé, l'étude a identifié des prédicteurs-clés cohérents de HTE, tels que l'indice de masse corporelle et la sévérité de la maladie, pour expliquer les effets de différentes doses d'héparine administrée chez les patients COVID-19.

Le Pr Djillali Annane a discuté son étude publiée simultanément dans le Lancet<sup>2</sup> sur l'absence de bénéfice de l'administration d'un inhibiteur du facteur C5 du complément, le ravulizumab, chez les patients atteints de COVID-19 sous ventilation mécanique. Le Pr Pierre Bouzat a présenté son étude publiée simultanément dans



L'entrée du symposium au Square - Brussels Meeting Center (Mont des Arts).

Le JAMA que l'administration précoce chez les patients traumatisés de facteurs de coagulation (*prothrombin complex concentrate* ou PPSB en Belgique) ne réduit pas les besoins transfusionnels à haut risque de transfusion massive et est même associée à un risque thrombo-embolique plus élevé<sup>3</sup>. Le Pr Jean Reigner a dévoilé les résultats de l'étude NUTRREA-3 publiée simultanément dans le *Lancet*, montrant que chez les patients en état de choc, une stratégie de restriction calorique précoce (6 kcal/kg\*jour) n'avait pas d'effet sur la mortalité mais était associée à moins de vomissements, diarrhée et ischémie mésentérique, par rapport à une stratégie conventionnelle (25 kcal/kg\*jour)<sup>4</sup>. Le Pr Nicholas Heming a montré les effets bénéfiques de l'administration d'hydrocortisone sur la réduction de mortalité à 28 jours de la pneumonie communautaire à risque modérée dans une étude publiée simultanément dans le *New England Journal of Medicine*<sup>5</sup>. Enfin, l'équipe de l'UZ Leuven a montré en avant-première les résultats de sa grande étude de près de 10.000 patients sur le contrôle glycémique strict (80-110 mg/dL).

## L'ARRET CARDIAQUE

Les effets de différents médicaments, tels que l'adrénaline et l'amiodarone sont revus. L'adrénaline est efficace pour rétablir la contraction cardiaque, mais son effet sur les résultats à long terme est moindre<sup>6</sup>. L'administration précoce d'adrénaline est importante, surtout en cas de rythme non-choquable<sup>7</sup>. Les autres vasopresseurs ne sont pas aussi efficaces que l'adrénaline. L'amiodarone est efficace pour améliorer la circulation spontanée et la survie en cas de fibrillation ventriculaire mais n'a pas d'effets à long terme. La recherche continue sur l'efficacité et la voie d'administration des médicaments.

## LE PERSONNEL DE SOINS

Le stress, l'anxiété et l'épuisement professionnel chez le personnel des soins intensifs ont été abordés à la lumière du COVID-19. Certains ont développé une méthode de mesure du cortisol dans les cheveux, permettant d'évaluer le stress chronique<sup>8</sup>. Le personnel

des soins intensifs souffre depuis de nombreuses années de stress, d'anxiété et d'épuisement professionnel et la pénurie de professionnels de la santé est une menace majeure pour les systèmes de santé. Pour lutter contre ces problèmes, la collaboration avec les politiciens, les journalistes et les décideurs est nécessaire. On peut identifier des groupes particuliers en vue d'appliquer des stratégies préventives. Par exemple, le *National Plan for Health Workforce Well-Being*, aux États-Unis, est un exemple de document proactif qui devrait être reproduit ailleurs. L'idéal serait de créer un plan stratégique national pour améliorer le bien-être des professionnels de la santé, d'obtenir des financements de recherche suffisants pour étudier la population et son environnement de travail et de mettre l'accent sur les responsables de la santé et les conditions organisationnelles nécessaires pour faire face aux crises. Il est essentiel de passer à un changement d'orientation pour dépasser la simple constatation que le stress, l'anxiété et l'épuisement professionnel sont des obstacles importants à des soins efficaces et de qualité.

## LE PATIENT CANCEREUX

Le Pr Elie Azoulay de l'Université de Paris-Diderot et de la Faculté de Médecine de l'Hôpital Saint-Louis, spécialiste en médecine de soins intensifs, a présenté son programme de recherche sur les patients cancéreux en réanimation en deux volets : appliquer les avancées réalisées pour les patients en soins intensifs généraux aux patients atteints de cancer, étudier les avancées spécifiques pour les patients atteints de cancer dans les soins intensifs et favoriser la collaboration entre oncologues, hématologues et spécialistes des soins intensifs. Les patients cancéreux peuvent bénéficier d'avancées récentes, comme la ventilation protectrice, l'optimisation des apports liquidiens, l'évaluation cardiaque chez les patients atteints de sepsis ou le contrôle de la source de sepsis<sup>10</sup>. Le deuxième volet de recherche concerne des éléments spécifiques aux patients atteints de cancer, tels que les stratégies diagnostiques invasives ou non invasives. Le dernier volet de la recherche vise à comprendre les nouvelles avancées dans les résultats de différentes maladies qui ont évolué au fil du temps<sup>11</sup>.

## HYPERTENSION INTRACRANIENNE

Le Pr Giuseppe Citerio de l'Université Milano Bicocca a présenté l'étude SYNAPSE-ICU, l'une des plus grandes études observationnelles sur la surveillance et le traitement de la pression intracrânienne (PIC) chez plus de 2.000 patients souffrant de lésions cérébrales aiguës dans 146 unités de soins intensifs de 42 pays<sup>12</sup>. L'étude évalue les variations des indications de surveillance de la PIC et des interventions, ainsi que leur association avec les résultats à long terme pour les patients. L'étude a révélé que la surveillance de la PIC pourrait être associée à une approche thérapeutique plus intensive et à une mortalité plus faible à 6 mois pour les cas plus graves. On a souligné la nécessité

de mieux comprendre quels patients pourraient bénéficier de la surveillance par PIC car il n'existe pas d'indications claires à ce sujet. L'étape suivante consiste à comprendre comment adapter les différentes stratégies et thérapies aux patients, en utilisant éventuellement des variables physiopathologiques pertinentes<sup>13</sup>. Aujourd'hui, les approches pour ces populations consistent généralement à administrer les mêmes thérapies dans le même ordre en fonction de la réponse du patient à chaque étape.

## LE SUPPORT NUTRITIONNEL

Bien que la malnutrition soit associée à une mortalité plus élevée en soins intensifs, les stratégies d'alimentation précoce n'ont pas prouvé leur efficacité et ont même parfois montré des effets nocifs. Le professeur Jan Gunst, de l'UZ Leuven, a abordé les réponses possibles à ce dilemme contre-intuitif. Les études observationnelles et les essais contrôlés randomisés ont montré qu'une alimentation précoce pouvait être nocive, avec une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs, une dysfonction organique prolongée, plus d'infections et même plus de faiblesse musculaire<sup>14</sup>.

Les recherches ont tenté de déterminer si les effets nocifs de l'alimentation parentérale précoce sont dus à la voie d'administration ou à la composition et la dose de l'alimentation. Les essais contrôlés randomisés comparant l'alimentation entérale et parentérale n'ont montré aucun effet néfaste de l'alimentation parentérale. Certains proposent que la restriction calorique précoce pourrait être bénéfique dans une certaine mesure<sup>4,14</sup>. L'équipe de la KUL a examiné trois mécanismes-clés pour comprendre ce phénomène : la résistance anabolique, la suppression de l'autophagie et de la cétogenèse. L'alimentation précoce, en particulier avec des doses plus élevées d'acides aminés, supprime l'autophagie et la cétogenèse, processus-clés pour la réparation cellulaire. Les études ont également montré un rôle bénéfique de la cétogenèse induite par le jeûne dans les maladies graves<sup>15</sup>. Des recherches sur l'alimentation intermittente pourraient être précieuses<sup>16</sup>. Certains essais ont déjà examiné si l'alimentation intermittente est supérieure à l'alimentation continue, mais les résultats sont mitigés. Des études supplémentaires sur l'alimentation intermittente sont donc nécessaires. Les régimes cétogènes ou les suppléments de cétones pourraient également être bénéfiques, tout comme les inducteurs d'autophagie.

## INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË

La pandémie de COVID-19 a mis en évidence la nécessité de repenser la définition de l'ARDS ; les critères actuels de Berlin ne prennent pas en compte les nouveaux traitements tels que l'oxygène nasal à haut débit (HFNO) et posent également des problèmes dans les contextes de ressources limitées où les échographies pulmonaires et la saturation en oxygène sont plus couramment utilisées que les

radiographies de thorax et les gaz du sang artériel<sup>17</sup>. Les critères d'ARDS pourraient être élargis, mais des données empiriques sont nécessaires pour soutenir de telles propositions. De nouvelles études examinant des critères supplémentaires sont en cours, notamment une comparaison des patients sous HFNO et ceux passant de la HFNO à la ventilation mécanique invasive. L'actualisation de la définition de l'ARDS doit prendre en compte quatre éléments : le diagnostic d'ARDS pendant le HFNO, l'absence de besoin de PEEP minimal, les infiltrats diagnostiqués par échographie pulmonaire et un rapport  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ <sup>18,19</sup>. Les nouvelles définitions devraient être basées sur une méthodologie formelle avec une élucidation explicite de la logique, du cadre et des méthodes d'évaluation. On peut aussi reconnaître différents types d'ARDS sur base de caractéristiques cliniques, physiologiques et biologiques, et d'utiliser des approches hiérarchiques pour distinguer différents endotypes.

## LES TRAITEMENTS AMELIORANT LA REPONSE A L'INFECTION

Le Pr Sebastian Weis a présenté sa nouvelle étude examinant l'application d'un ancien médicament utilisé en oncologie, l'épirubicine, pour cibler les mécanismes de défense en induisant la tolérance aux infections. Il a découvert le rôle d'une adaptation métabolique appropriée dans le sepsis<sup>20</sup>. Les chercheurs ont identifié un mécanisme de gravité de la maladie indépendant du nombre de bactéries chez l'animal infecté, contrôlé par la ferritine. La ferritine peut aussi influencer le métabolisme du glucose au cours de l'infection<sup>21</sup>. Une étude de phase II en cours en Allemagne étudie les effets de faibles doses d'épirubicine chez les patients atteints de sepsis<sup>22</sup>. Une telle approche pourrait être révolutionnaire, notamment pour les patients des pays sans accès facile aux méthodes de diagnostic. L'incorporation de ce concept dans la compréhension et le traitement des infections graves pourrait élargir l'horizon des futurs traitements en soins intensifs.

## L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Une bonne partie du symposium était orientée vers le futur. Une vision prudente de l'intelligence artificielle (IA, ou intelligence « augmentée ») est nécessaire. Dans le domaine médical, elle impose une formation dans l'interaction entre médecins et ingénieurs. L'IA a le potentiel d'améliorer considérablement l'efficacité et les soins de santé, mais elle doit être utilisée avec précaution pour éviter des conséquences dramatiques et involontaires. On peut penser à ChatGPT, qui peut être considéré comme la bibliothécaire de santé la plus compétente, le scribe médical la plus infatigable, le traducteur clinique le plus qualifié, le rédacteur le plus capable et l'analyste de données le plus polyvalent<sup>23</sup>. Cependant, ChatGPT peut parfois proposer des erreurs, ce qui nécessite un examen et une révision attentive<sup>24</sup>. Plusieurs exemples de pistes montrant comment l'AI peut aider dans la communication ont été présentés par d'autres orateurs, dont le Pr Fabio Silvio Taccone lors

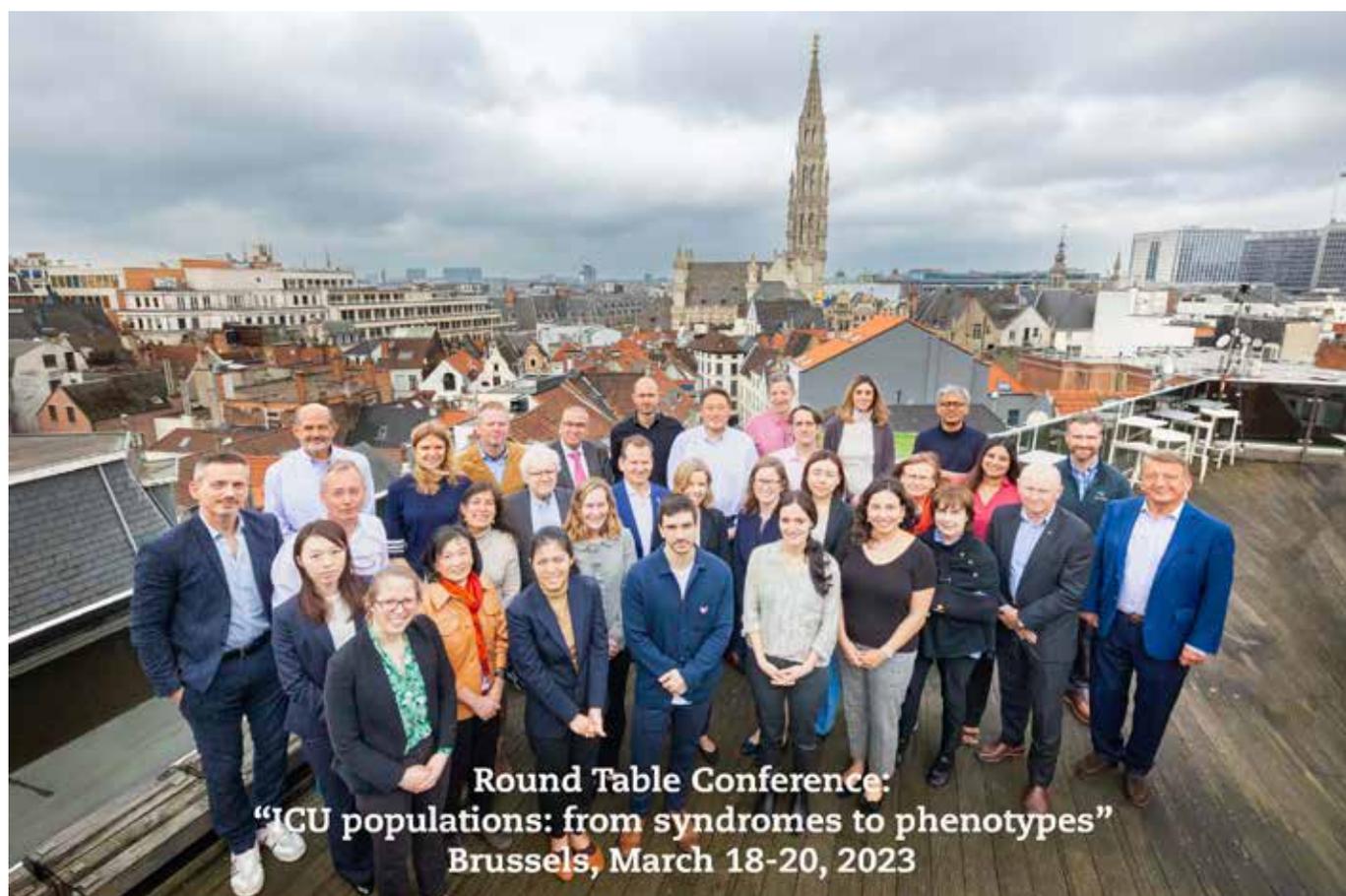
de son discours d'ouverture. Les biais potentiels dans les applications de l'IA peuvent découler de données non représentatives, de modèles basés sur des données biaisées ou de l'utilisation d'outils d'IA dans les soins aux patients. Il convient de développer des outils standardisés pour mesurer et évaluer ces biais et d'appliquer des approches algorithmiques pour les réduire. Le changement apporté par l'IA est profond, révolutionnaire et inévitable. Il est essentiel de former les médecins et les prestataires de santé en général, à utiliser l'IA de manière efficace et à reconnaître quand elle pourrait les conduire sur une voie dangereuse. Les outils disponibles dans cinq ans seront déjà

très différents et il est essentiel de se préparer à maîtriser ces capacités plutôt que d'être dominés par elles. A ce sujet, on a souligné le potentiel des outils d'apprentissage automatique basés sur l'IA pour améliorer les pratiques d'examen bactériologiques et réduire les tests inutiles. Ces outils pourraient ainsi réduire les coûts et les traitements antibiotiques inutiles<sup>25</sup>. Il convient de valider les algorithmes avant leur utilisation généralisée ; les outils d'IA doivent être testés prospectivement pour déterminer s'ils mènent à des diagnostics plus précis et à des économies de coûts sans compromettre la sécurité des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, Talisa V, Berry LR, Lorenzi E *et al.* ; REMAP-CAP, ATTACC, and ACTIV-4a Investigators. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA*. 2023:e233651.
- Annane D, Pittock SJ, Kulkarni HS, Pickering BW, Khoshnevis MR, Siegel JL *et al.* Intravenous ravulizumab in mechanically ventilated patients hospitalised with severe COVID-19: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2023:S2213-2600(23)00082-6.
- Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhay N, Leone M, *et al.* ; PROCOAG Study Group. Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023:e234080. doi: 10.1001/jama.2023.4080.
- Reignier J, Plantefeve G, Mira JP, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N *et al.* ; NUTRIREA-3 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care; Sepsis (CRICS-TRIGGERSEP) Group. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *Lancet Respir Med*. 2023:S2213-2600(23)00092-9.
- Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J *et al.* ; CRICS-TriGGERSep Network. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2215145
- Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scopin C *et al.* ; PARAMEDIC2 Collaborators. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):711-21.
- Fernando SM, Mathew R, Sadeghirad B, Rochweg B, Hibbert B, Munshi L *et al.* Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Network Meta-analysis and Subgroup Analyses of Shockable and Nonshockable Rhythms. *Chest*. 2023;S0012-3692(23)00165-4.
- Kabir T, Tan AYH, Koh FH, Chew MH. Burnout and professional fulfilment among surgeons during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*. 2021;108(1):e3-e5.
- Lima A, Moreira MT, Fernandes C, Ferreira MS, Ferreira M, Teixeira J *et al.* The Burnout of Nurses in Intensive Care Units and the Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic: A Scoping Review. *Nurs Rep*. 2023;13(1):230-42.
- Benoit DD, van der Zee EN, Darmon M, Reyners AKL, Metaxa V, Mokart D *et al.* Outcomes of ICU patients with and without perceptions of excessive care: a comparison between cancer and non-cancer patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):120.
- Meert AP, Toffart AC, Picard M, Jaubert P, Gibelin A, Bauer P *et al.* When targeted therapy for cancer leads to ICU admission. RETRO-TARGETICU multicentric study. *Bull Cancer*. 2022;109(9):916-24.
- Robba C, Graziano F, Rebori P, Elli F, Giussani C, Oddo M *et al.* ; SYNAPSE-ICU Investigators. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):548-58.
- Robba C, Graziano F, Guglielmi A, Rebori P, Galimberti S, Taccone FS *et al.* ; SYNAPSE-ICU Investigators. Treatments for intracranial hypertension in acute brain-injured patients: grading, timing, and association with outcome. Data from the SYNAPSE-ICU study. *Intensive Care Med*. 2023;49(1):50-61.
- Gunst J, Casaer MP, Preiser JC, Reignier J, Van den Berghe G. Toward nutrition improving outcome of critically ill patients: How to interpret recent feeding RCTs? *Crit Care*. 2023;27(1):43.
- Van Dyck L, Casaer MP, Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(3):339-47.
- Puthuchery Z, Gunst J. Are periods of feeding and fasting protective during critical illness? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(2):183-8.
- Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Rethinking acute respiratory distress syndrome after COVID-19: If a "better" definition is the answer, what is the question?. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(3):255-60.

18. Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, Nava S, Antonelli M, Pesenti A *et al.* High-Flow Nasal Oxygen for Severe Hypoxemia: Oxygenation Response and Outcome in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(4):431-9.
19. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included?. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):933-6.
20. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science.* 2012;335(6071):936-41.
21. Weis S, Carlos AR, Moita MR, Singh S, Blankenhaus B, Cardoso S *et al.* Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell.* 2017;169(7):1263-75.e14.
22. Figueiredo N, Chora A, Raquel H, Pejanovic N, Pereira P, Hartleben B *et al.* Anthracyclines induce DNA damage response-mediated protection against severe sepsis. *Immunity.* 2013;39(5):874-84.
23. Salvagno M, Taccone FS, Gerli AG. Can artificial intelligence help for scientific writing? *Crit Care.* 2023;27(1):75. doi: 10.1186/s13054-023-04380-2. Erratum in: *Crit Care.* 2023;27(1):99.
24. Liu VX. The future of AI in critical care is augmented, not artificial, intelligence. *Crit Care.* 2020;24(1):673.
25. Schinkel M, Boerman AW, Bennis FC, Minderhoud TC, Lie M, Peters-Sengers H *et al.* Diagnostic stewardship for blood cultures in the emergency department: A multicenter validation and prospective evaluation of a machine learning prediction tool. *EBioMedicine.* 2022;82:104176.



*Travail reçu le 30 mars 2023 ; accepté dans sa version définitive le 5 avril 2023.*

**CORRESPONDANCE :**

**J.-L. VINCENT**  
**Hôpital Erasme**  
**Service des Soins intensifs**  
**Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles**  
**E-mail : jlvincen@isicem.org**

## Hermann Joris (1875-1910), découvreur de la neurosécrétion hypophysaire

*Hermann Joris (1875-1910), discoverer of the pituitary gland's neurosecretion*

LOURYAN S.

Laboratoire d'Anatomie, Biomécanique et Organogénèse  
ULB Faculté de Médecine

### RÉSUMÉ

Hermann Joris (1875-1910) fut brièvement professeur d'histologie à l'Université libre de Bruxelles (ULB). Sa vie fut courte et il dut faire face à l'hostilité d'une partie des membres de la Faculté de Médecine ; ses travaux furent hélas discrédités. Cependant, en 1908, il a publié de remarquables travaux relatifs à l'hypophyse postérieure, et ses observations habiles lui ont permis de démontrer la présence d'une activité sécrétoire dans cette partie de la glande considérée à l'époque comme non fonctionnelle. Hélas pour lui, le physiologiste écossais Herring a publié la même année des observations similaires, et c'est le nom de ce dernier qui est resté lié à la découverte des granules de sécrétion de l'hypophyse postérieure.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 159-161

Mots-clés : Hermann Joris, hypophyse, neurosécrétion, Université libre de Bruxelles

### ABSTRACT

Hermann Joris (1875-1910) was briefly professor of histology at the Université libre de Bruxelles (ULB). His life was short, and he had to face the hostility of some of the members of the medical faculty; his work was unfortunately discredited. However, in 1908, he published remarkable works related to the posterior pituitary gland, and his skillful observations enabled him to demonstrate the presence of secretory activity in this part of the gland considered at the time to be non-functional. Unfortunately for him, the Scottish physiologist Herring published similar observations the same year, and it was the name of the latter that remained linked to the discovery of the secretion granules of the posterior pituitary gland.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 159-161

Key words : Hermann Joris, pituitary gland, neurosecretion, Université libre de Bruxelles

Hermann Joris (1875-1910) (figure 1) fut un éphémère professeur d'histologie à la Faculté de Médecine de l'Université libre de Bruxelles (ULB), entre 1908 et 1910. Nous avons déjà évoqué sa courte carrière<sup>1</sup>. Élève de Paul Héger (1846-1925) et de Guillaume Rommelaere (1836-1918), soutenu par ce dernier, il fut le rival d'Albert Dustin (1884-1942) pour l'octroi du cours d'histologie, qu'il remporta car son adversaire n'avait pas encore soutenu sa thèse d'agrégation. Cependant, sa santé chancelante fut la cause d'un décès précoce, à la faveur duquel Albert Dustin devint finalement titulaire du cours d'histologie.

Les travaux scientifiques d'Hermann Joris portèrent essentiellement sur le tissu nerveux et l'hypophyse.

En ce qui concerne le tissu nerveux, des observations méticuleuses et pertinentes (il décrit la glie radiaire, élucida bien avant l'heure et un peu par hasard l'origine de la microglie) voisinent avec des interprétations qui pour un observateur de notre époque paraîtraient assez fantaisistes, comme l'apparition de noyaux dépourvus de

Figure 1

*Portrait d'Hermann Joris (Académie royale de Médecine de Belgique).*



cytoplasme ou la continuité ininterrompue des fibres nerveuses sans interposition de synapses. Le grand embryologiste Albert Brachet (1869-1930), soutien inconditionnel de son élève Albert Dustin, a montré une certaine hargne à l'encontre des hypothèses de Joris, qu'il a annotées rageusement sur les tirages-à-part que l'auteur lui avait dédicacés et qui sont toujours conservés dans le fonds documentaire du Laboratoire d'Anatomie.

Mais la question qui nous retiendra ici concerne les travaux que Joris a consacrés à l'hypophyse, et en particulier deux observations qui, si elles eussent été plus largement diffusées et si l'intéressé n'eût pas été l'objet d'une sorte de discrédit organisé, auraient contribué à faire de son nom un incontournable de l'endocrinologie.

Hermann Joris s'est notamment intéressé chez diverses espèces à l'hypophyse postérieure, ou neurohypophyse. Son fonctionnement est actuellement bien connu. En provenance de deux noyaux hypothalamiques dits supra-optique (responsable de la sécrétion d'hormone anti-diurétique) et paraventriculaire (sécrétion d'ocytocine), un faisceau hypothalamo-hypophysaire d'axones descend dans la tige pituitaire et se termine dans l'hypophyse nerveuse. Dans ses prolongements axonaux dilatés appelés « corps de Herring » se stockent, sous forme de granules de sécrétion, les deux hormones avant d'être libérées dans la circulation<sup>2-5</sup>.

Les « corps de Herring » doivent leur nom à Percy Theodore Herring (1872-1967)<sup>6</sup>, physiologiste écossais qui les a décrits histologiquement en 1908<sup>7</sup> sous forme de corps sphériques remplis de « colloïde », visibles sur des coupes colorées au bleu de méthylène, et dont le nombre augmente à mesure que l'on remonte le long de la tige. On s'est aperçu ultérieurement que la substance liée à la neurosécrétion présentait des affinités avec divers colorants : hématoxyline de Gomori, fuchsine paraldéhyde, bleu alcian<sup>5</sup>.

Mais voilà : Hermann Joris les avait aussi décrits la même année (en 1908), mais en langue française dans le Bulletin de l'Académie royale de Médecine<sup>8</sup> ainsi que dans la Bibliographie Anatomique<sup>9</sup>. Plus précisément, il écrit : « *La première microphotographie (figure 18 dans le texte original) représente une lacune allongée, portant quatre dilatations arrondies unies entre elles par une fente étroite. Le contenu de cette cavité s'est fortement coloré en rouge par la fuchsine. De nombreuses cellules entourent cette lacune, mais ne forment pourtant pas un revêtement continu* ». La figure citée correspond à notre figure 2. La figure 3 montre des corps de Herring observés sur une coupe actuelle, colorée au bleu alcian (Pr J.-P. Brion, Laboratoire d'Histologie, ULB)

Figure 2

Représentation des corps de sécrétion cités par Joris et fléchés par lui, identifiés actuellement sous le nom de « corps de Herring ».

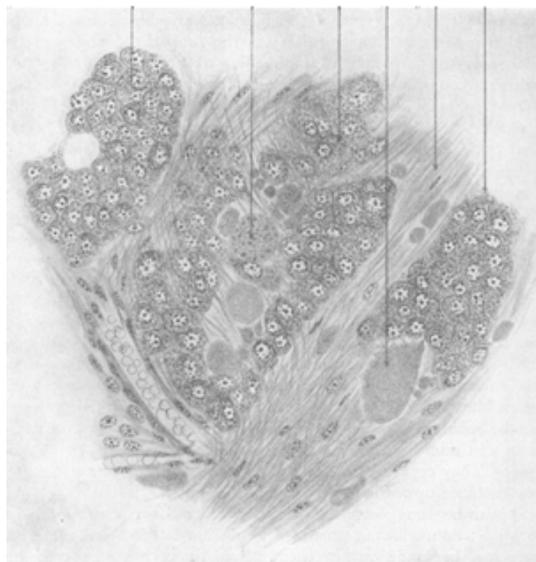
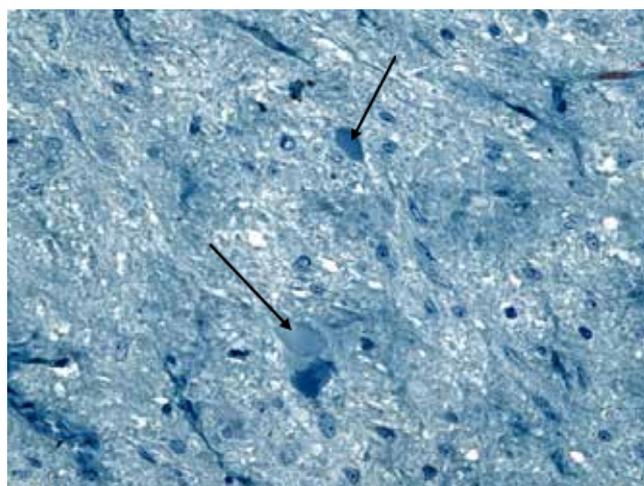


Figure 3

Corps de Herring colorés au bleu alcian (flèches). Document aimablement transmis par le Pr J.-P. Brion, Laboratoire d'Histologie, ULB.



Joris atteste aussi de l'existence d'un processus sécrétoire dans l'hypophyse postérieure, considérée jusqu'alors comme un organe vestigial et atrophique. « Comme le lobe antérieur, il (le lobe postérieur) a la valeur d'une glande et pas plus que lui n'est atrophié chez la plupart des mammifères », écrit-il à la page 27 de son article. Cependant, il assimile ces globules à des composants de cellules situées dans l'hypophyse et, pas plus que Herring, n'identifie cette « fente » comme un prolongement de neurones hypothalamiques.

A cette fin, il faudra attendre les travaux de Berta Scharrer<sup>10,11</sup>. L'hypothèse de Joris relative au caractère sécrétoire s'appuie de surcroît sur la mention de travaux physiologiques antérieurs<sup>12</sup> selon lesquels les sécrétions de l'hypophyse postérieure exercent un effet sur la circulation, ce que l'on sait actuellement être l'effet de l'hormone anti-diurétique.

Mais ce n'est pas tout. Joris s'est intéressé aux modifications de la glande en cours de gestation chez la chatte et divers autres mammifères<sup>13</sup>. Il a ainsi observé une hypertrophie de la glande, aux dépens de ses deux composantes, durant la gestation, témoignant d'une intense activité sécrétoire, y compris dans le lobe postérieur dont on sait maintenant qu'il relâche l'ocytocine hypothalamique.

Les observations de Joris ont fait l'objet d'une publication légèrement postérieure dans une revue relativement bien diffusée à l'époque<sup>14</sup>, mais cela ne semble pas avoir contribué à augmenter sa renommée. On remarquera enfin que dans ses diverses publications, il décrit les cellules issues du lobe intermédiaire atrophique qui colonisent à la fois l'hypophyse antérieure et le lobe postérieur, sans cependant en identifier clairement les origines.

Il apparaît donc qu'Hermann Joris était à la fois un observateur avisé, un fin connaisseur de la littérature disponible à son époque et un hardi précurseur, et que la postérité a été fort injuste à son égard, effet certes des circonstances et de la diffusion de ses travaux, mais aussi d'une certaine malveillance de la part de son entourage professionnel. Ses mérites semblent avoir été pleinement reconnus par le Pr Marc Herlant (1907-1986), son lointain successeur et spécialiste mondial de l'hypophyse<sup>1</sup>. Les observations de Joris ont été publiées la même année que celles de Herring, et c'est malheureusement à ce dernier qu'on attribue exclusivement la paternité de la découverte de ces corps de sécrétion, qui devraient donc s'appeler « corps de Joris-Henning ».

Remerciements : nous tenons à remercier notre ami le Pr Jean-Pierre Brion pour nous avoir fourni la coupe histologique contemporaine démontrant les corps de Herring, qui auraient pu s'appeler « corps de Joris », et pour sa relecture attentive du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

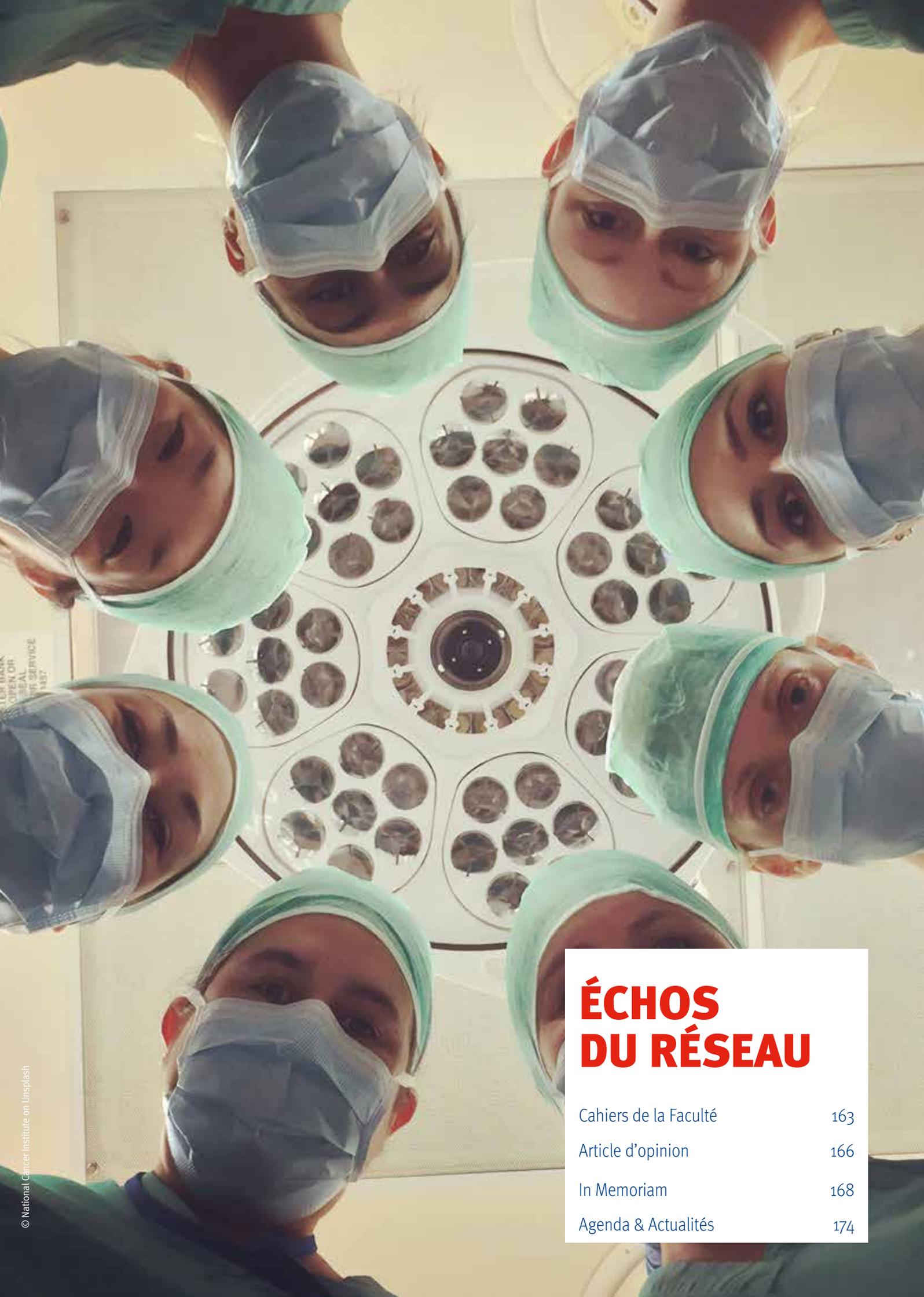
1. Louryan S. Hermann Joris (1875-1910), ou le destin tragique d'un histologiste oublié. Rev Med Brux. 2015;36:444-8.
2. Chèvremont M. Cytologie et histologie. 2<sup>ème</sup> édition. Liège:Desoer;1966.
3. Herlant M. Histologie spéciale. Bruxelles:Presses Universitaires de Bruxelles;1972.
4. Desclin J. Histologie spéciale. Bruxelles:Presses Universitaires de Bruxelles;1976.
5. Herlant M. Endocrinologie comparée des vertébrés. Paris:Presses Universitaires de France;1978.
6. Anonyme. Physiology at St. Andrews: Prof. P.T. Herring. Nature. 1948;161:922.
7. Herring PT. The histological appearances of the mammalian pituitary body. Quat J Exp Physiol. 1908;1:121-59.
8. Joris H. Contribution à l'étude de l'hypophyse. Bruxelles:Académie Royale de Médecine de Belgique;1908. Mémoire couronné.
9. Joris H. De l'existence d'une glande infundibulaire chez l'homme. Bibliographie anatomique. 1908;14:282-88.
10. Scharrer B. The neurosecretory neuron in neuroendocrine regulatory mechanisms. Am Zool. 1967;7:161-9.
11. Epelbaum J. Histoire de la neuroendocrinologie de 1358 avant Jésus-Christ à nos jours. Société de Neuroendocrinologie - Histoire de la Neuroendocrinologie de 1358 avant Jésus-Christ à nos jours (societe-neuroendocrinologie.fr), consulté le 26 juillet 2022.
12. Howell WH. The physiological effects of extracts of the hypophysis cerebri and infundibular body. J Exp Med. 1898;3:245-58.
13. Joris H. L'hypophyse en cours de gestation. Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. 1908;22:823-46.
14. Joris H. La glande neuro-hypophysaire. Comptes rendus de l'Association des Anatomistes. 1909:41-3.

*Travail reçu 28 juillet 2022 ; accepté dans sa version définitive le 4 août 2022.*

### CORRESPONDANCE :

S. LOURYAN

Laboratoire d'Anatomie, Biomécanique et Organogenèse,  
Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : Stephane.louryan@ulb.be



## ÉCHOS DU RÉSEAU

Cahiers de la Faculté	163
Article d'opinion	166
In Memoriam	168
Agenda & Actualités	174

## Les « banquets de dissection »

LOURYAN S.

Laboratoire d'Anatomie, Biomécanique et Organogenèse, Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

De nos jours, chaque année, le cercle de médecine organise un banquet d'étudiants, pendant lequel de nombreux sketches sont présentés par eux, mêlés à des spectacles musicaux. Les professeurs sont conviés (souvent quasi la veille !) et les saynètes présentées ne leur sont pas toujours compréhensibles, car elles font souvent allusion à des questions qui ne concernent que les étudiants présents. Les mets sont en général concoctés par eux. L'atmosphère est « bon chic bon genre », les étudiants mettent leurs habits du dimanche et il n'est pas rare de voir des filles en robe du soir.

Il n'en était pas de même dans le passé. D'une part, il n'y avait pas un banquet mais généralement deux ou trois (la deuxième candidature, la troisième et le premier doctorat). La tenue conseillée était la blouse blanche, car le banquet dégénérait souvent en beuverie et jets d'aliments. La salle était choisie à un jet de pierre de l'ancienne faculté, Porte de Hal, et la salle « *Aegidium* »<sup>i</sup>, chef-d'œuvre de l'art architectural orientalisant, actuellement réhabilitée, mais à l'époque passablement dégradée, était souvent le siège de ces bacchanales.

Ce que nos étudiants actuels ignorent, c'est que ce banquet a été créé par une initiative des anatomistes.

En ces temps-là, les biochimistes organisaient un goûter aux crêpes à l'issue des travaux pratiques de laboratoire et les anatomistes, à l'initiative du Pr Jacques Mulnard (1922-2014), assisté du Pr Jacques Flamand (1933-2023), à l'époque chef des travaux de dissection, prirent l'initiative d'organiser un banquet à la fin des dissections, ou un peu avant. Notons que Jacques Flamand, qui était paracommando, était le « videur » de service et empoignait ainsi les étudiants éméchés qui manquaient de respect à une demoiselle ou importunaient leurs camarades.

Au début, toute l'organisation reposait sur le groupe des anatomistes. Naturellement, d'autres équipes enseignantes y étaient conviées et, si les étudiants participaient au spectacle, les professeurs y contribuaient largement. Chaque enseignant présent y allait de son sketch et on a vu tel professeur d'histologie apparaître en

slip « Tarzan », tel professeur de biochimie pathologique faire un strip-tease, on a même vu deux professeurs terminer la soirée dans le plus simple appareil dans la rue et se faire ramasser par une voiture de police.

Au fil du temps, ce sont les étudiants qui ont pris les rênes de l'organisation, mais ce n'était nullement le Cercle de Médecine comme aujourd'hui : les étudiants de 2<sup>e</sup> année organisaient leur banquet, ceux de troisième faisaient de même, etc. Bien sûr, cela demandait disponibilité et organisation. Les spectacles des étudiants permettaient aux organisateurs de la revue de médecine, qui se produit tous les 7 ans, de recruter de bons imitateurs ou chanteurs<sup>ii</sup>. C'est ainsi que l'auteur de ces lignes fut engagé pour incarner le Professeur de biochimie Jean Christophe (1928-2013) à la revue de 1979.

Des « thèmes » sont parfois suggérés ; ainsi en 1980 les professeurs devaient se présenter en kilt (figure 1).

Figure 1

Le thème du kilt.



De gauche à droite, Pr Jean Milaire (1932-2017), anatomiste et sans kilt, une étudiante, Pr Roland Potvliege (1921-2019), radiologiste, une étudiante et le Pr Maurice Abramow (1932-2018), physiopathologiste. A signaler que les étudiantes sur la photo ont dansé un *french can-can* déguisées en bonne sœurs.

(i) <https://aegidium.co/>

(ii) On se demande pour l'instant si cette tradition n'a pas été oubliée ; on n'en entend plus parler !

Les sketches des anatomistes étaient très attendus et connaissaient un très grand succès. Ils étaient en général rédigés dans les années 70 et 80 par les Prs Jacques Mulnard (surtout) et Jean Milaire ; plus tard leurs successeurs s'y sont mis mais avec moins de succès. La plupart des textes ont été conservés au Laboratoire d'Anatomie, grâce aux soins de Jacques Mulnard. Les titres en sont éloquentes :

- L'influence de la cocksarthrose (*cock* dans le sens de verge) sur le comportement amoureux ;
- De l'influence de l'étude du périnée en stomatologie ;
- Rationalisation et mise en pratique du système bancaire spermatique ;
- Vision du futur : interrogatoire par un jury interdisciplinaire (en présence d'un avocat).

Certains textes ont été ensuite publiés par l'« Universitaire Médical », à la demande des étudiants.

Une des meilleures histoires met en scène Jean Milaire chargé par la faculté de vérifier les connaissances anatomiques de Jacques Mulnard sous forme d'un questionnaire à choix multiples très surprenant (figure 2).

Figure 2

*Le Professeur Milaire posant une question d'anatomie de surface au Professeur Mulnard en 1978.*



L'implication grandissante du Professeur Jean Milaire dans la rédaction des textes y ajouta une connotation policière car il était lui-même un grand amateur de polars, avec un intérêt tout particulier pour Sherlock Holmes et Maigret.

C'est ainsi qu'il fut amené à incarner successivement ces deux héros (figure 3).

Un sketch mémorable réunit tous les grands policiers de l'époque dans une enquête trépidante, « Maigret à l'ULB », qui mettait en scène Maigret (Jean Milaire), L'Inspecteur Ménardeau (l'auteur de ces lignes), le Dr Watson (Jacques Mulnard) et l'Inspecteur Gadget (Marcel Rooze). L'intrigue tourne autour d'une question lancinante : qui a volé le cours d'anatomie ? Un enregistrement audio en garde la trace.

Figure 3

*Holmes (Jean Milaire) et Watson (Jacques Mulnard) interrogeant un suspect (Marcel Rooze).*



Mais les anatomistes n'étaient pas toujours du côté de la loi. Une année en effet, le banquet a été perturbé par l'intrusion de malfrats armés sur scène (figure 4) et le « parrain » a narré l'histoire navrante de la petite Pétrosa coincée dans le labyrinthe, derrière une fenêtre ronde (le texte en est malheureusement perdu).

Figure 4

*L'arrivée des mafieux : de gauche à droite l'auteur de ces lignes, Jean Milaire, Marcel Rooze et Emile Godefroid (chef technicien du laboratoire d'anatomie).*



Parmi les sketches les plus hilarants organisés par les étudiants figure celui-ci : on plaçait des étudiants sur la scène, mollets dénudés. On demandait si leurs compagnes étaient en mesure de reconnaître leurs mollets par palpation les yeux bandés. Une fois le bandeau placé, on escamotait les étudiants et on mettait les professeurs présents à leur place, et les filles semblaient néanmoins reconnaître leurs compagnons respectifs.

A l'époque, les étudiants rivalisaient pour se trouver assis au repas à côté d'un professeur (on les disséminait à toutes les tables) et en profitaient pour les interroger sur leur carrière, leur vocation. Actuellement, hélas, les

professeurs sont regroupés à une table plus ou moins isolée et les étudiants ne cherchent plus particulièrement le contact : chacun dans son coin. C'est dommage.

Traditionnellement, le banquet se terminait par l'élection du « Roi du banquet » (un professeur ou un étudiant) (figure 5) et bien sûr par un vibrant « Semeur » (figure 6), précédé du chant de médecine et suivi du non moins habituel « A bas la Calotte » (l'Université n'étant pas encore entrée dans l'ère du politiquement correct).

Figure 5

*Couronnement du Roi du Banquet, ici le Pr Roland Potvliege, sous l'œil goguenard de Jean Milaire.*



Figure 6

*Jacques Mulnard et Jean Milaire entonnant « Le chant de médecine ».*



Il est heureux que cette tradition fondée par les anatomistes eût repris force et vigueur depuis l'épisode « COVID », même si le nombre de professeurs qui y participent se fût fortement réduit.

*Travail reçu le 22 novembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 25 novembre 2022.*

#### CORRESPONDANCE

S. LOURYAN  
Laboratoire d'Anatomie, Biomécanique et Organogenèse  
ULB Faculté de Médecine  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

## Une autre psychiatrie

OWIECZKA J.

Psychiatre, Vice-Président de l'ASBL L'Equipe, Bruxelles

« *Le plus possible d'humanité* » (A. Gide)

En 1962, Le Dr Jean Vermeylen, psychiatre, en collaboration avec le Dr Lucette Schouters-Decroly, responsable de la médecine scolaire d'Anderlecht, ULBistes tous deux, fondent le Centre de Santé de cette commune, premier modèle de ce que deviendront, dans toute la Belgique, les Services de Santé mentale. Le but consistait à proposer à la population, avec le soutien du Bourgmestre Joseph Bracops, les soins d'une équipe psycho-sociale en ambulatoire, en consultations ou en interventions à domicile, afin d'éviter des hospitalisations psychiatriques voire des collocations. Ce dernier terme désigne des hospitalisations sous contrainte, appelées actuellement « mises en observation ».

Un an plus tard, sous leur égide, se crée une association sans but lucratif, « L'Equipe », qui offre ce qui se nommait alors une « post-cure », soit un foyer d'hébergement, étape intermédiaire entre la sortie de l'hôpital et le retour au domicile. Le processus des maladies mentales implique une prise en charge échelonnée et progressive, entre la crise qui peut nécessiter de sortir de son milieu de vie et la réinsertion vers le maximum des possibilités individuelles. Au départ, et avec le support de la Commune, avec les soutiens financiers de la Prévoyance sociale puis de la Sécurité sociale, le bien-fondé de telles institutions a été reconnu pour offrir une alternative aux patients, pour accompagner leurs progrès vers la santé et éviter les ré-hospitalisations qui jalonnaient leur maladie. L'INAMI a constaté l'utilité de soutenir de tels efforts qui sont moins onéreux qu'un séjour à l'hôpital.

Au fil du temps se sont développées, au sein de cette ASBL, des structures adaptées aux différentes étapes du parcours des personnalités fragiles qui décrochent de leurs familles et des exigences sociales. Qu'offrent donc ces structures socio-thérapeutiques ? Tout d'abord du respect, puis une acceptation de la différence, un accueil du niveau régressif qu'entraîne la maladie, une écoute des besoins individualisés et un accompagnement vers le développement des compétences propres.

Cette philosophie de base nécessite deux aménagements : un cadre et un personnel pluridisciplinaire. **Le cadre**, c'est l'institution, avec ses règles et ses activités. Le premier modèle était un centre résidentiel, nommé « Le Foyer », qui accueille trente pensionnaires, où le quotidien offre outre une chambre individuelle, une vie communautaire. Celle-ci est organisée par une **équipe** composée de psychologues,

d'éducateurs, d'infirmières sous la responsabilité d'un Médecin-Directeur et d'un Coordinateur. Ces deux derniers garantissent le fonctionnement du modèle thérapeutique qu'ils ont choisi. Les travailleurs sont appelés « socio-thérapeutes » parce que c'est la vie en communauté qui soigne et qui encadre les résidents. Cette microsociété reproduit les aléas du quotidien tout en permettant, par des entretiens individuels et par des réunions plénières, une verbalisation et une confrontation entre les inhibitions (ou les désinhibitions) de chacun et le bien commun, c'est-à-dire la bonne marche de la communauté.

La maladie mentale isole le sujet du monde social et nécessite des structures transitionnelles plus légères qu'un home d'accueil comme le Foyer. Pour répondre à ce besoin, se sont alors développés des centres de jour qui ont chacun leur spécificité. Se sont créés successivement, le Centre de Réadaptation et d'Insertion au Travail (CRIT), le Centre occupationnel de l'Equipe (CODE) devenu Centre original de l'Expression par l'Art-thérapie qui met des artistes en lien avec les soignés, un centre psychothérapeutique pour jeunes adultes en recherche d'eux-mêmes (IMAGO), le CENTRE ADOS pointu sur l'identité précaire de cet âge, puis des structures spécialisées dans la prise en charge de problématiques liées à la toxicomanie, LA PIECE résidentiel et BABEL qui est une consultation permanente. Ensuite, est apparue l'indication d'étapes supplémentaires, comme des appartements supervisés qui apportent une autonomie avec un encadrement plus léger (PRELUDE) et le développement d'un CLUB où il ne s'agit plus de « malades » mais de membres qui sont autonomes. La finalité est de permettre à chaque sujet d'être un simple (si l'on peut dire) citoyen, détaché de la psychiatrie.

Le modèle thérapeutique de chaque entité appartient à l'équipe qui la constitue, sous la supervision générale d'un Directeur médical, successeur de Jean Vermeylen, qui assure que la philosophie de base du fondateur est perpétuée et ré-évaluée selon les variations des malades et les évolutions de la société. En effet, les malades de 1963 et la société de ce temps ont changé. De même, la régionalisation de la Santé appelle-t-elle à diversifier les sources de financement. Pour le Conseil d'Administration et l'exécutif, c'est l'opportunité de revoir les procédures thérapeutiques, de les remettre en cause et de les adapter. Le problème de la maladie mentale, c'est le risque de la

chronicité. Cette question touche aussi les soignants dans la mesure où le schéma thérapeutique doit perpétuellement être revu, sous peine, lui aussi, de devenir « chronique » donc inopérant pour les patients et lassant pour les soignants. Réunions d'équipe, interrogations des visées de chacun, dynamisation par des introductions de personnes extérieures au milieu psychiatrique, tels des artistes et des artisans qui animent des ateliers, figurent parmi les ouvertures nécessaires et l'hygiène mentale indispensable aux thérapeutes. Les nouveautés lancées par les travailleurs et les patients sont également le moteur créatif qui offre aux soignés la possibilité de développer leur propre potentiel.

Si l'ASBL L'Equipe a constitué des structures où venait le malade, il se développe actuellement des équipes « légères » d'intervenants à domicile qui répondent aux demandes de voisins, de familles, de comités de quartier ou de médecins généralistes, pour se rendre au lieu de vie du patient désigné, tenter d'amorcer avec lui une relation d'aide et le sensibiliser à l'inquiétude qu'il génère (Lieu de Liens). Un Espace Jean Vermeylen a également été créé par une antenne ouverte « dépsychiatisée », où parler est l'étape première du contact avec le monde extérieur. Le but et le moyen consistent en la dédramatisation et la déstigmatisation de la maladie mentale.

L'accès à chaque structure, hormis les deux précédentes, s'effectue par la prise d'un rendez-vous de candidature, généralement soutenu par un médecin-traitant ou un psychiatre-traitant. Ceux-ci restent les référents extérieurs qui assurent la continuité des soins et poursuivent le suivi pendant et au-delà du séjour à L'Equipe. Ainsi, la triangulation patient-médecin-institution maintient-elle un niveau souple, sans emprise ni volonté de pouvoir. La psychiatrie extrahospitalière est un lieu de diversification et de créativité fondé sur la liberté et la tolérance pour que l'individu soit pris en compte dans sa singularité et que le soignant garde ses capacités émotionnelles et intellectuelles par un travail sur lui-même, par l'intervision et par sa créativité propre.

Pour « désaliéner », c'est-à-dire inclure l'autre, il est nécessaire d'avoir une vision politique d'égalité sociale et de liberté universelle. Au-delà des obstacles intérieurs de chacun (angoisse, préjugés, barrières morales...), l'institution de soins, telle l'ASBL L'Equipe, a développé une offre adéquate à différents stades du mal de vivre et des dispositifs d'émancipation pour les citoyens en perte de contrôle de leurs aptitudes. Soixante années forment déjà une longue expérience. D'autres structures dans le pays se sont créées sur ce modèle. Mais la santé mentale est un état difficile à acquérir. Le travail continue.

*Travail reçu le 11 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 26 janvier 2023*

**CORRESPONDANCE :**

**J. OWIECZKA**  
L'Equipe ASBL  
Rue de Veeweyde, 60 - 1070 Anderlecht  
Site : [www.equipe.be](http://www.equipe.be)  
E-mail : [jacques.owieczka@skynet.be](mailto:jacques.owieczka@skynet.be)

## IN MEMORIAM

**Hommage au Pr Jacques Tits (1930-2021)**

*Beaucoup de nos anciens ignorent que l'illustre mathématicien Jacques Tits, décédé il y a un an, a enseigné en première candidature en médecine.*

*Nous avons demandé à son successeur, le Pr Michel Cahen, de nous résumer sa carrière et ses travaux. Ce fut un honneur pour notre Faculté que de l'avoir eu comme membre.*

Le cours de mathématiques de première candidature en Médecine à l'ULB fut donné jusqu'en 1964 par Jacques Tits, qui fut l'un des mathématiciens les plus remarquables de ce vingtième siècle.

Né le 12 août 1930 à Uccle, Jacques Tits eut un début de carrière très précoce. Il passa l'examen d'entrée à la Faculté polytechnique de Bruxelles à l'âge de 14 ans, obtint la licence en mathématiques quatre ans plus tard et le doctorat en sciences deux ans plus tard, à l'âge de 20 ans, en 1950.

Après avoir été assistant, chef de travaux, et professeur à l'ULB, il fut professeur à l'Université de Bonn de 1964 à 1974 puis professeur au Collège de France jusqu'à sa retraite en 2000.

Pour occuper la Chaire de Théorie des groupes au Collège de France, il dut prendre la nationalité française en 1974. Jacques Tits est décédé à Paris le 5 décembre 2021.

Ses travaux fondamentaux sur la théorie des groupes, la géométrie et l'algèbre furent honorés par des prix prestigieux dont le Prix Wolf en 1993, la médaille Cantor de la société allemande en 1996 et le Prix Abel en 2008. Ce dernier est un analogue du Prix Nobel pour les mathématiques, décerné chaque année depuis 2003 par l'Académie de Norvège.

La théorie des immeubles qui porte son nom a de multiples applications et joue un rôle fondamental notamment en théorie des groupes.



Comme on peut le lire dans la motivation du Comité du Prix Abel : « un immeuble de Tits [...] encode en termes géométriques la structure algébrique des groupes linéaires.

*La théorie des immeubles est un principe unificateur dans une palette étonnante d'applications, par exemple la classification des groupes algébriques, des groupes de Lie et des groupes finis simples, dans les groupes de Kac-Moody (utilisés par les théoriciens de la physique), dans la géométrie combinatoire (utilisée en informatique) et dans l'étude des phénomènes de rigidité dans les espaces à courbure négative [...] ».*

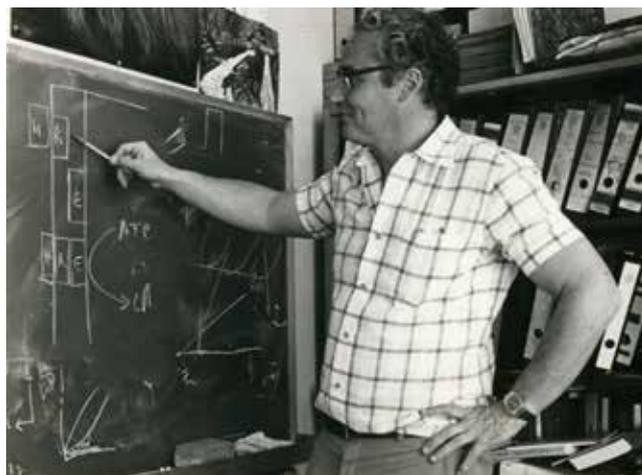
**Michel Cahen**  
Professeur émérite à la Faculté des Sciences,  
Membre de l'Académie royale de Belgique

## Hommage au Pr Jacques-Emile Dumont (1931-2023)

Jacques-Emile Dumont est décédé le 6 février, à l'âge de 91 ans. Il était professeur honoraire de biochimie et d'endocrinologie à la Faculté de Médecine et à la Faculté des Sciences de l'Université libre de Bruxelles (ULB), avait été professeur visiteur à la Vrij Universiteit Brussel (VUB), était membre de l'Académie de Médecine et avait présidé la *European Thyroid Association* entre 1996 et 1998.

Après un séjour postdoctoral dans le laboratoire de John Stanbury à Boston, à la fin des années 50, JED (comme il signait habituellement) revient à l'ULB et rejoint le laboratoire de médecine expérimentale de PP Bastenie, l'un des initiateurs des recherches sur la thyroïde en Belgique. Avec la disponibilité, nouvelle à l'époque, de l'iode radioactif, il co-fonde avec André Ermans le Laboratoire de Médecine nucléaire (LMN) en 1963. André Ermans, lui-même très actif dans la recherche sur la thyroïde, continuera à utiliser les radioéléments en dirigeant le Service des Radioisotopes à l'Hôpital Saint-Pierre, tandis que JED orientera le LMN vers la recherche fondamentale, tout en gardant dans un premier temps des liens forts avec une série de cliniciens. Au fil des années, il transforme le LMN en ce qui deviendra l'Institut de Recherche interdisciplinaire en Biologie humaine et moléculaire (IRIBHM), principal institut de recherche de la Faculté de Médecine de l'ULB, qu'il dirigera de 1968 à 2001. Dès les années 70, l'Institut a attiré des chercheurs en provenance du Japon, des USA, du Canada et d'Amérique du Sud pour des recherches centrées sur la thyroïde. Aujourd'hui, doctorants, post-doctorants et chefs de groupe constituent une tour de Babel animée où des chercheurs de 14 pays travaillent ensemble sur un large éventail de thématiques.

La première contribution de Jacques Dumont aux recherches thyroïdiennes porte sur la physiopathologie du crétinisme myxœdémateux, qu'il a étudiée avec François Delange et André Ermans à l'occasion de voyages périlleux au Zaïre, dans le tumulte de la décolonisation du Congo belge. Il a poursuivi ce sujet des décennies plus tard, avec la découverte du rôle du sélénium dans la pathogenèse du crétinisme endémique. Par la suite, ses principales réalisations scientifiques sont le résultat d'études menées sous



sa direction dans l'Institut qu'il a créé et où il a réussi à mettre en œuvre les technologies les plus récentes. Parmi les plus importantes : la dissection des voies de transduction du signal et le rôle de l'AMP cyclique dans le thyrocyte ; l'identification des intermédiaires iodés impliqués dans la régulation négative de la fonction thyroïdienne ; la mise en évidence d'une action mitogène de l'AMP cyclique sur le thyrocyte ; le clonage des principaux auto-antigènes thyroïdiens et l'identification des mutations gain et perte de fonction responsables de causes génétiques de l'hyper et de l'hypothyroïdie ; l'identification et le clonage de l'enzyme impliquée dans la génération de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ; la génération de plusieurs modèles murins transgéniques de cancer de la thyroïde. Malgré sa retraite officielle en 2001, JED a continué, jusque récemment, à guider ses recherches favorites portant sur la prolifération des cellules thyroïdiennes, le cancer et la physiologie thyroïdienne.

Jacques-Emile Dumont était, littéralement, un personnage hors du commun, aux multiples facettes. L'une des principales est certainement sa qualité d'entrepreneur, dans le plus noble sens du terme. A ce titre, il fut parmi les fondateurs de l'Association européenne de la Thyroïde et il créa de toutes pièces son institut de recherche, d'abord dans de vieilles maisons privées interconnectées du Campus de la Porte de Hal puis, en 1982, dans le premier bâtiment facultaire du Campus Erasme. Dans les années 90 et

2000, il a cofondé deux « spin-offs », EUROSCREEN devenue OGEDA et CHEMCOM. Toutes deux basées sur des résultats produits à l'IRIBHM mais non liées directement à la recherche thyroïdienne, elles ont contribué et contribuent encore de manière significative au financement de la recherche fondamentale à l'institut. En 1977, il met sur pied le symposium *Hormones and Cell Regulation*, qui se réunit encore chaque année au Mont Sainte-Odile en Alsace.

Une autre des réalisations majeures de Jacques Dumont est la création à son initiative de Welbio, un institut de recherche « hors-murs » de la Région wallonne. Avec l'aide de collègues des autres universités francophones, il a réussi à persuader la Région à mettre sur pied cette structure qui est devenue un instrument de financement majeur de la recherche fondamentale en Belgique francophone.

En lien avec la première, une autre facette de sa personnalité est son implication dans la politique universitaire. Trouvant son origine dans « les événements de mai 68 », elle a profondément marqué l'histoire de notre faculté de médecine. JED a été l'un des acteurs majeurs qui pendant près de quarante ans a animé, souvent frontalement, les débats facultaires de sa vision réformatrice. Mais, contrairement à beaucoup, il n'a jamais sacrifié à la politique ce qui constituait son objectif principal, la recherche au sein de l'institut qu'il avait créé. A ce propos, il disait que la meilleure chose qui lui soit arrivée est d'avoir raté son élection au Décanat de la Faculté.

Un autre pilier de son caractère est l'esprit de compétition, qui découle probablement de son activité de basketteur (il a joué au basket jusqu'à la soixantaine). La petite histoire raconte que nos

conseils facultaires se tiennent le mercredi depuis mai 68, et non le mardi, comme précédemment, car le mardi était jour d'entraînement de basket. En parallèle, il manifestait une aptitude particulièrement marquée à l'indignation, contre l'injustice, les inégalités et la bêtise. Contrairement à l'observation commune, son indignation a augmenté avec l'âge. Il y aurait un livre à publier en réunissant les lettres de protestation qu'il a envoyées aux quotidiens belges à propos d'articles avec lesquels il n'était pas d'accord (et dont la virulence a le plus souvent empêché la publication).

JED était un leader-né, capable d'inspirer les personnalités les plus placides. Sa capacité à soutenir et à motiver les gens autour de lui était hors du commun, surtout dans les cas où, comme c'est la routine en recherche, les choses ne tournent pas comme prévu. Tout cela a fait de lui, bien au-delà des limites de son Institut, le leader d'un groupe informel d'individus qui se reconnaissent encore entre eux comme partageant ses valeurs.

Son tempérament a fait les beaux jours de nombreuses réunions et il va nous manquer, prenant la parole dans des séances scientifiques ou politiques, avec des questions ou des remarques qui secouaient l'auditoire. Nos pensées vont à Jacqueline, sa femme et sa plus proche collaboratrice.

Au nom de tous les membres actuels et passés de l'IRIBHM,

G. VASSART

Institut de Recherche Interdisciplinaire  
en Biologie humaine et moléculaire (IRIBHM),  
Faculté de Médecine,  
Université libre de Bruxelles (ULB)

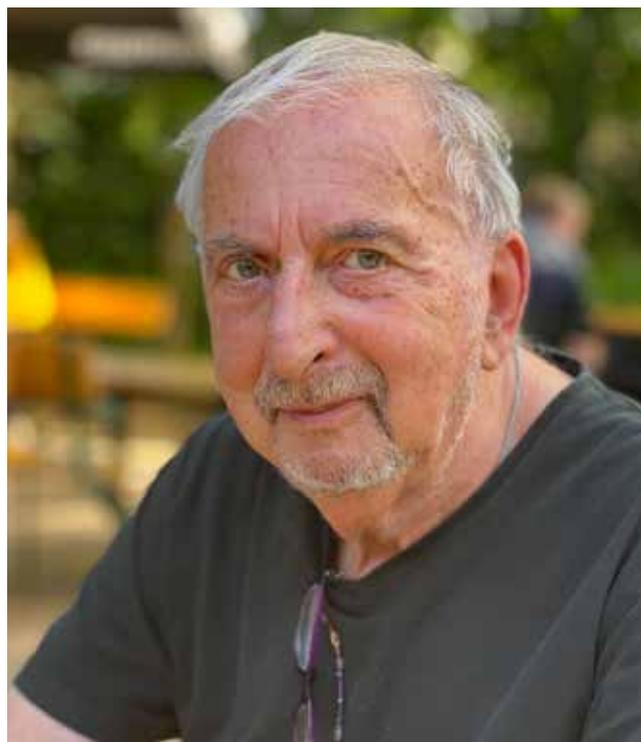
## IN MEMORIAM

### Hommage au Pr Marc Vaincel (1938-2023)

Marc Vaincel, qui nous a quittés le 11 février 2023, appartenait à la génération de pédiatres diplômés dans les années 1960 qui ont donné son plein essor à l'Ecole de Pédiatrie de l'ULB. Sa contribution aura été importante dans le domaine des soins à l'enfant malade et de la recherche scientifique, mais également pour le développement de la pédiatrie hospitalière à Bruxelles et de la médecine préventive de l'enfant en communauté française. Son attachement à l'hôpital public aura été indéfectible tout au long de sa carrière.

Ceux qui ont côtoyé Marc au chevet des enfants hospitalisés lui reconnaissent un sens clinique aigu, associé à un souci profond du bien-être des jeunes patients, sur le plan somatique bien sûr, mais également sur les plans psychologique et social. Il savait écouter et rassurer l'enfant aussi bien que ses parents.

Ses années de formation sont celles au cours desquelles les sous-spécialités de la pédiatrie connaissent leur essor. Très rapidement, Marc dirige son intérêt clinique et scientifique vers les affections du métabolisme phosphocalcique dont le rachitisme est l'expression la plus fréquente chez l'enfant. Alors que les années 1960 et 1970 sont celles de la prospérité économique en Europe occidentale, de nombreux enfants atteints de rachitisme par carence en vitamine D, un marqueur de pauvreté dans les grandes villes, fréquentent la consultation de pédiatrie de l'hôpital Saint-Pierre. Marc assure leurs soins et militera pour la prévention de la carence en vitamine D chez le jeune enfant. Il démontrera que cette carence ne se limite pas aux nourrissons, mais qu'elle est fréquente chez les adolescents des écoles bruxelloises. Il contribuera de manière très importante à comprendre la physiopathologie du rachitisme en étudiant les différentes formes de la maladie liées à des troubles héréditaires du métabolisme. Ici également le large recrutement de la pédiatrie bruxelloise l'amène à rencontrer des enfants atteints de ces affections, beaucoup plus rares que les rachitismes carenciels, et, dans la mesure du possible, à les traiter ou du moins à limiter leurs conséquences dévastatrices. Il permettra de mieux comprendre les mécanismes impliqués, devenant une référence reconnue dans le domaine sur le plan national et international.



La recherche a donc occupé une place majeure dans l'activité de Marc Vaincel. Recherche clinique au lit du malade bien sûr, études épidémiologiques et enfin travaux menés au laboratoire. Ces travaux de recherche seront subsidiés par le Fonds de la Recherche scientifique médicale entre 1969 et 1981. Les études qu'il a menées au cours des 10 premières années de sa carrière ont un poids suffisant que pour permettre à Marc d'obtenir en 1976 le titre d'Agrégé de l'Enseignement supérieur en défendant une thèse intitulée « Aspects physiopathologiques de la carence en vitamines D ». Une maladie orpheline, l'ostéopétrose avec acidose tubulaire rénale, recevra le nom de syndrome de Guibaud-Vaincel, en reconnaissance de la contribution des travaux de Marc à la compréhension de son mécanisme.

Pédiatre au CHU Saint-Pierre durant toute sa carrière professionnelle, son implication dans la gestion n'a fait que croître au cours du temps. L'année 1983 marque un tournant dans sa carrière : alors qu'il est Chef de Clinique, il devient Président du Conseil médical de l'hôpital. En 1987 s'offre à lui la possibilité d'assumer

la fonction de Médecin-Chef, responsable du bon fonctionnement du département médical de l'hôpital et garant de la qualité des soins et de leur continuité. Il ne reculera pas devant la lourdeur de ces missions et occupera cette fonction jusqu'au terme de sa carrière hospitalière en 2002. Son accession à ces postes de responsabilité survient au moment où le déficit des hôpitaux publics impose des restructurations importantes dans leur fonctionnement. Marc contribuera à ces restructurations en s'efforçant de préserver les aspects fondamentaux de l'activité des médecins de nos hôpitaux : clinique, enseignement et recherche. Dans cette fonction plus administrative, on retrouve plus d'un témoignage de son humanité profonde. C'est ainsi que lorsqu'en 1999 le Gouvernement accorde une régularisation à des personnes vivant dans le pays sans papiers s'ils peuvent fournir la preuve d'un séjour de longue date dans le pays, Marc organise alors un circuit facilitant la recherche de telles preuves dans les archives médicales du CHU Saint-Pierre pour un grand nombre d'entre eux, supervisant personnellement le processus.

Dans ces fonctions, Marc sera également un des acteurs qui redéfiniront l'organisation des soins pédiatriques de l'ULB au sein des hôpitaux bruxellois. Convaincu de l'importance de continuer à accueillir les enfants dans un hôpital public au centre de la capitale, il militera pour le maintien d'un service de pédiatrie à part entière au CHU Saint-Pierre, sous la direction du Pr Dachy et sera entendu par les autorités de tutelle. On retrouve également dans le soutien constant qu'il a apporté au développement du centre SOS-Enfants ULB-CHU Saint-Pierre, les préoccupations du pédiatre

confronté au long de sa carrière à des enfants devant grandir dans des situations psychologiques et sociales précaires.

Son métier de pédiatre, son intérêt pour la santé publique et son expérience de gestionnaire ont tout naturellement amené Marc à assumer des responsabilités croissantes au sein l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) dont il a été membre du Conseil d'Administration et du Fonds Houtman dont il a été Président puis Administrateur général. Le Fonds Houtman, né en 1989, a pour vocation de soutenir des projets de recherche-action au bénéfice de l'enfance en difficulté physique, psychique ou sociale. Bien des grands thèmes abordés par ce Fonds depuis plus de 30 ans - la prévention de la maltraitance et de l'abus sexuel, le soutien à la parentalité, le soutien aux enfants de parents détenus, le devenir des enfants de parents toxicomanes, la prévention du suicide chez l'adolescent, l'accompagnement des enfants concernés par le VIH, la lutte contre la discrimination en milieu scolaire, la lutte contre le saturnisme pour n'en citer que quelques-uns - l'ont été à son initiative ou avec son appui très actif.

Ceux de ses collègues qui connaissaient Marc plus personnellement savent la place centrale qu'a occupé dans son existence son épouse Rosalie, pédiatre comme lui, et l'amour et la fierté que lui inspiraient ses trois filles, Cécile, Noémie et Elisa.

J. LEVY

Chef de Service honoraire, Service de Pédiatrie, CHU  
Saint-Pierre,  
Université libre de Bruxelles (ULB)

## IN MEMORIAM

### Hommage au Pr Etienne Brachet (1935-2022)

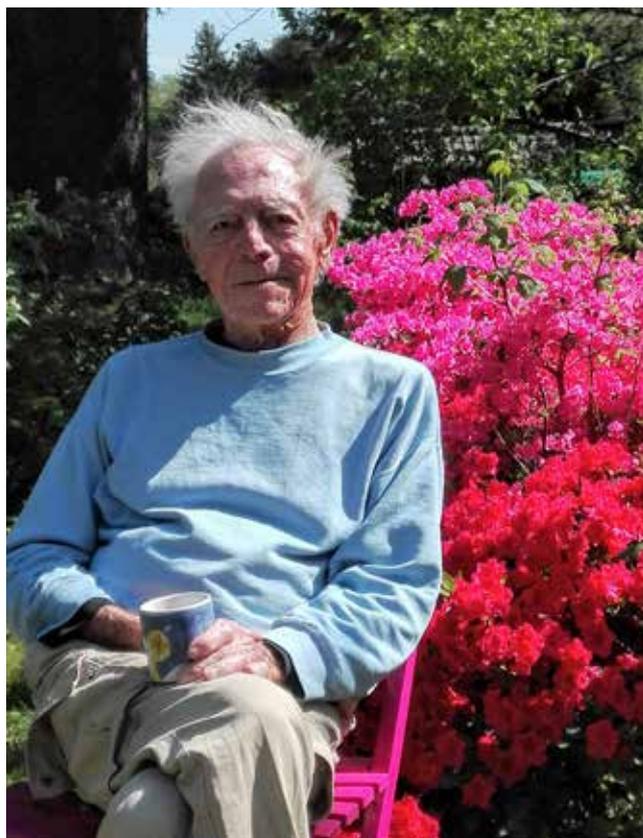
Etienne Brachet était issu d'une prestigieuse lignée de savants qui enseignèrent à l'ULB : petit-fils de l'anatomiste et embryologiste Albert Brachet (1869-1930), fils de l'embryologiste et cytologiste Jean Brachet (1909-1988), il s'inscrit dans une longue continuité médicale qui se poursuit encore aujourd'hui avec sa fille Cécile.

Son diplôme de médecin obtenu, Etienne Brachet se lança dans une spécialisation en pédiatrie et travailla ainsi à l'Hôpital Saint-Pierre. Il fut remarqué par feu le Pr Victor Conard, brillant titulaire des cours de physiologie métabolique et de pathologie générale (devenue ensuite physiopathologie) et dévia de son chemin de pédiatre vers celui de la recherche en physiologie au sein du laboratoire du Pr Conard. Il y collabora avec Eugenio Rasio (1935-2020), parti depuis au Canada, et les regrettés Franz Legros et André Kahn. Parmi ses thèmes de recherches se situait la question de la perméabilité du mésentère de rat.

Il devint progressivement chargé de cours au sein du laboratoire de physiologie ; les problèmes de santé récurrents de Victor Conard ont amené un moment Etienne Brachet à assurer la quasi-totalité du cours de physiopathologie du premier doctorat, en plus de la charge des travaux pratiques.

En 1978, la Faculté de Médecine a décidé de remplacer complètement Victor Conard, trop peu présent dans son laboratoire, par Maurice Abramow (1932-2018), au titre d'abord de suppléant, puis comme directeur à titre définitif après le décès subit de Victor Conard. Etienne Brachet continua à assurer une partie des cours (notamment ceux relatifs à l'appareil digestif et au foie) et des séminaires, en alternance avec Franz Legros et Elie Cogan, nouvel arrivé dans le sillage de Maurice Abramow.

Les étudiants appréciaient beaucoup son enseignement, qui était clair, très bien conçu et efficace. L'intelligence subtile d'Etienne Brachet leur donnait un relief tout particulier et nul mieux que lui ne parvenait à mener les étudiants à comprendre les problèmes complexes d'ionogrammes. D'une extrême bienveillance, il n'avait de cesse que de transmettre un précieux savoir si utile aux futurs médecins.



L'homme était d'une profonde modestie, calme et attentionné, comme nous l'écrivait sa fille Cécile. Il ne craignait pas, de surcroît, de montrer ses faiblesses, ce qui est plus qu'honorable.

Il s'était montré discret dans la vie facultaire, peu prompt à s'impliquer dans les vaines polémiques et éphémères jeux de pouvoir. Il est parti tout aussi discrètement. Mais l'hommage que nous rendons à ce professeur très - trop ? - humain, nous ne le voulons pas discret. Nous le souhaitons à la mesure de son humanité et de sa générosité.

Nos sincères condoléances à sa famille.

S. LOURYAN

Directeur, Laboratoire d'Anatomie,  
Biomécanique et Organogenèse  
Faculté de Médecine,  
Université libre de Bruxelles (ULB)

## CUMG - ULB. Formation médicale continue 2023 avec accréditation (\*Ethique et Economie)

Comme chaque année, le CUMG établit, avec la collaboration des enseignants généralistes, les programmes de Formation Médicale Continue (FMC). Près de 100 séances se déroulent dans les sections bruxelloises et provinciales, les sujets sont variés et tentent de répondre aux préoccupations des médecins et permettent de discuter de l'application sur le terrain avec le modérateur généraliste et le conférencier spécialiste.

**Infos et renseignements :** Département de Médecine générale de l'ULB : [dmgulb@ulb.ac.be](mailto:dmgulb@ulb.ac.be) ou 0495 20 35 38 ou sur le site [www.dmgulb.be](http://www.dmgulb.be)

### MAI

Jeudi 11 mai 2023 20h30 – 22h30	<b>Toc toc toc : les troubles obsessionnels compulsifs</b>	Orateur : Charles Kornreich, psychiatre, CHU Brugmann Section : BRUGMANN	D	Teams - Lien à communiquer sur demande
Vendredi 12 mai 2023 20h30 – 22h30	<b>La prescription adéquate de l'EMG, quelles sont les situations où l'EMG peut nous aider</b>	Orateur : Luc Robert, neurologue, CHU Ambroise Paré Section : HORNU	P	IMS Hornu Route de Mons, 230 7301 Hornu
Mardi 16 mai 2023 20h30 – 22h30	<b>La médecine environnementale en 2023</b>	Orateur : Jean Pauluis, médecin généraliste, Binche Section : NIVELLES	P	RESTAURANT L'AVENUE Avenue Général Jacques, 1 1400 Nivelles
Mardi 16 mai 2023 20h30 – 22h30	<b>Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants</b>	Orateur : Fabrice Wandji Tchami, anesthésiste, Chwapi Section : PIPAIX	P	RESTAURANT LE ROMANTIK Rue de la Justice, 1 7904 Pipaix
Mardi 16 mai 2023 20h00 – 22h00	<b>L'allergologie en résumé : de la rhinite saisonnière à l'anaphylaxie</b>	Orateur : Dr BAUWENS, pneumologue, Saint-Pierre Section : SAINT-PIERRE	P	CHU SAINT-PIERRE Rue Haute, 322 1000 Bruxelles (Bâtiment Forum - Auditoire Bastenie ou Delovers)
Mercredi 17 mai 2023 20h00 – 22h00	<b>Troubles alimentaires de l'adolescent</b>	Orateur : Dr Yves Simon, consultant à l'Hôpital de Braine-l'Alleud-Waterloo et Président du Centre d'Expertise Poids, Image et Alimentation (CEPIA) Section : ATH	P	RESTAURANT DON GIOVANNI Chaussée de Mons, 421 7810 Maffle
Jeudi 25 mai 2023 20h00 – 22h00	<b>Les maladies éruptives de l'enfant</b>	Orateur : Phu-Quoc Le, pédiatre, Hôpitaux Iris-Sud Section : MOLIERE LONCHAMP	P	HIS – SITE MOLIERE LONGCHAMP Rue Marconi, 142 1190 Bruxelles (Salle de réunion 1er étage)

### JUIN

Jeudi 29 juin 2023 20h00 – 22h00	<b>Mongolie : une autre approche de la médecine*</b>	Orateur : Sophie Leemans, interniste infectiologue, CHU Brugmann & A Van Osselt, médecin généraliste Section : MOLIERE LONCHAMP	P	HIS – SITE MOLIERE LONGCHAMP Rue Marconi, 142 1190 Bruxelles (Salle de réunion 1er étage)
Jeudi 29 juin 2023 20h30 – 22h30	<b>Hypertension artérielle : back to the basics : les grandes lignes d'une prise en charge complète et optimale</b>	Orateur : Philippe Van de Borne, Hôpital Erasme Section : BRUGMANN	D	Teams - Lien à communiquer sur demande

P : présentiel ; D : distanciel ; M : mixte.



## **CENTENAIRE DU CHU BRUGMANN** **Journées portes ouvertes du Site Horta** **Les 17 et 18 juin 2023**

Il y a maintenant plus de 100 ans, la première brique était posée et les premiers employés étaient engagés pour former une grande communauté. Une communauté de professionnels de tous les secteurs mais, avant tout, des gens qui ont du cœur. Le CHU Brugmann célèbre aujourd'hui 100 ans de vision médicale plus humaine, dans tous les domaines. 100 ans d'innovations passées qui sont le socle d'innovations futures et celui de pôles d'excellence. L'occasion de célébrer également 100 ans de soins accessibles à tous.

Le programme du Centenaire est riche en découvertes et s'adresse à différents publics. Les activités proposées misent sur l'ouverture de l'hôpital aux citoyens, en créant de nouveaux liens entre la médecine de pointe, la culture et la ville.

Des conférences, des expositions artistiques, un documentaire et d'autres événements sont en effet planifiés.

Tout cela sera à découvrir lors de visites guidées, en exclusivité pour les membres du personnel d'abord, puis en ouvrant le site aux familles et au grand public lors de journées portes ouvertes les 17 et 18 juin prochains.

Plus d'infos : <https://100.chu-brugmann.be/fr>



ÉDITION  
**100**  
ANS

Dans le cadre de ce centenaire, le CHU Brugmann éditera, en juin, un numéro spécial de la *Revue Médicale de Bruxelles*.

Une édition qui retracera l'historique de cet hôpital et qui fera la part belle aux innovations médicales qui se sont déroulées entre ses murs. Vous y découvrirez bien entendu aussi les projets futurs de l'institution !

## **LES « APÉRORÉSEAUX » ORGANISÉS PAR LA FEDITO BXL**

### **Les jeudis 25 mai, 22 juin, 21 septembre, 19 octobre et 23 novembre 2023**

Les services spécialisés dans le domaine des drogues et des addictions déploient une large palette d'activités à Bruxelles.

Vous travaillez dans le secteur drogues/addictions bruxellois ou en collaboration avec une association ? Venez échanger avec des collègues et de découvrir la diversité et les spécificités des services et projets du secteur.

#### **Jeu 25 mai 2023 : Antenne du Projet Lama à Ribaucare**

Médecins du Monde et l'asbl Lama sont à l'initiative du projet de création du centre social santé intégrés (CSSI) de Molenbeek, baptisé Ribaucare, Espace social santé. Ribaucare rassemble maintenant cinq services provenant de quatre associations ayant des spécialités et des publics différents mais opérant au sein d'un même bâtiment, afin de renforcer les trajectoires d'accès aux soins ou à l'aide sociale.

Adresse : Bld Leopold II, 184D 1080 Molenbeek-St-Jean

Contact / inscription : 02 411 51 61 - [coordo-1080@projetlama.be](mailto:coordo-1080@projetlama.be)

#### **Jeu 22 juin 2023 : SCMR Gate (Transit asbl)**

La salle de consommation à moindre risque (SCMR) « GATE » est située dans le quartier du Midi non loin des scènes ouvertes de consommation identifiées par les services de police et par les services de santé spécialisés. Opérationnalisée par l'asbl Transit en partenariat avec la MASS depuis le mois de mai 2022, la SCMR accueille toute personne adulte consommatrice de drogue répondant aux critères d'inclusion dans le dispositif socio-sanitaire, même si elle est socio-administrativement désaffiliée. Financé par la Ville de Bruxelles et la Région, le service est encadré par du personnel médical, paramédical et social qui supervise en permanence le fonctionnement de la salle et accompagne les bénéficiaires dans une trajectoire de soins et d'inclusion sociale.

Adresse : rue de Woeringen 9, 1000 Bruxelles

Contact / inscription : 02 246 01 34 - [email@transitasbl.be](mailto:email@transitasbl.be)



## Jeudi 21 septembre 2023 : Enaden

Le centre médical Enaden est spécialisé dans le traitement, le suivi et la réinsertion des personnes présentant une dépendance aux drogues, à l'alcool ou aux médicaments. L'institution se compose de deux unités de consultation en ambulatoire pour les consommateurs et/ou leur entourage (famille, conjoint, ...), d'un centre de jour, d'un centre de crise et d'un centre de court séjour. Depuis peu, l'asbl porte également un projet d'outreach avec une équipe mobile.

Adresse : Adresse de l'Apéroréseaux à confirmer

Contact / inscription : 02 534 63 73 - centre.medical.enaden@enaden.be

## Jeudi 19 octobre 2023 : Réseau Hépatite C / SAMPAS

Le Réseau Hépatite C - Bruxelles est actif en matière de sensibilisation, prévention, réduction des risques pour toutes personnes atteintes, ou susceptibles d'être atteintes, par le virus de l'hépatite C. Le Réseau coordonne également le SAMPAS, Service d'accompagnement mobile pour l'accès aux soins.

Adresse : rue Haute 322, 1000 Bruxelles (Au sein du CHU St Pierre)

Contact / inscription : 02 506 70 92 - info@reseauhepatitec.be

## Jeudi 23 novembre 2023 : Résad (R.A.T.)

L'asbl Résad, Réseau pluridisciplinaire d'accompagnement et de soutien aux addictions, anciennement appelé Réseau d'Aide aux Toxicomanes (R.A.T.), a pour missions d'accueillir, d'informer et d'accompagner les personnes ayant une consommation/addiction (alcool, drogues, médicaments, écrans, jeux, sexe,...) ainsi que leurs proches d'une part, et d'autre part d'informer, de former et de soutenir dans leur pratique l'ensemble des intervenants psycho-médicosociaux de première ligne.

Contact / inscription : 02 534 87 41 - secretariat@resad.be

Plus d'infos : <https://feditobxl.be/fr/evenement/aperoreseaux-antenne-du-projet-lama-a-ribaucare/>

## CERTIFICAT INTER-UNIVERSITÉS NUTRITION CLINIQUE UCLOUVAIN - U LIÈGE - ULB (14 CRÉDITS ECTS)

Développez vos connaissances en nutrition dans ses aspects préventif, diagnostique et thérapeutique.

Ce programme représente 135 h de cours réparties en 9 sessions de 2 jours de cours. Chaque module de cours représente une demi-journée.

### LIEU ET CALENDRIER

La formation est organisée à partir de septembre 2023 à juin 2024 à raison d'une session de 2 jours de cours par mois (jeudi et vendredi). Les cours sont organisés à Bruxelles (ULB/campus Erasme - musée de la Médecine).

### DROITS D'INSCRIPTION

Les droits d'inscription au certificat s'élèvent à 2.500 euros. Ce montant couvre les cours, la documentation, les sandwiches du midi, l'accès au site de cours et aux infrastructures. Les frais d'inscription incluent également la participation gratuite à des événements en nutrition clinique.

### CONDITIONS D'ADMISSION

Les candidats doivent être titulaires d'un master ou d'un doctorat en médecine.

La sélection des candidats se fait sur la base d'un dossier d'admission qui sera examiné par les responsables académiques du certificat. Afin de garantir la qualité de la formation, le nombre d'inscrits est limité.

Plus d'infos : [www.certificat-nutrition.be](http://www.certificat-nutrition.be)



© Pixabay

## QUALREG-3.1 Les bases des GMPs dans le domaine biopharmaceutique

Cette formation a pour objectif de vous aider à comprendre et interpréter les différents aspects des GMPs, tels qu'ils doivent être mis en place dans une entreprise du secteur biopharmaceutique, en utilisant des exemples, des exercices et des cas concrets.



© Pexels-suzzy-hazelwood

Au cours de cette formation, vous découvrirez les éléments clés suivants :

- Définition des GMPs
- Pourquoi faut-il produire un sous-système qualité ?
- Loi et AR belges
- Une entreprise qui entre en démarche qualité doit ?
- Que dit l'Eudralex Volume 4 ?
- Actions sur le personnel
- Les locaux / équipements
- L'échantillonnage et les résultats
- Etude de cas : le parcours de la qualification CQ-OQ-IQ-PQ
- Les bonnes pratiques documentaires
- Etude de cas : savoir écrire pour se faire comprendre

La formation se déroulera sur deux jours, de 9h15 à 17h00, les lundi 22 et mardi 23 mai 2023 sur le campus de Gosselies.

Infos et inscriptions : <https://www.ulb.be/fr/programme/fc-609> ou [helsci@ulb.be](mailto:helsci@ulb.be)

## 130<sup>ème</sup> EDITION DU BAL DE MEDECINE 2023

Le 11 mars dernier a eu lieu un des évènements les plus importants du Cercle, à savoir le « Grand Bal du Redoutab' Cercle de Médecine ».

Ce bal rassemble chaque année quelques 2.000 personnes de toute L'ULB : professeurs, médecins et étudiants afin de respecter une de nos plus anciennes tradition estudiantine : le Brassage ; non celui de la bière mais bien de brassage ethnique, culturel et surtout générationnel. L'AMUB était un des sponsors de cette 130<sup>ème</sup> édition.



**130<sup>e</sup> EDITION  
DU BAL MEDECINE  
présenté par :**



## EPILEPSIES : MIEUX LES DIAGNOSTIQUER POUR MIEUX LES TRAITER

Trop de patients souffrant d'épilepsie sont encore en errance thérapeutique, soulignent les équipes expertes de neurologues, neuropédiatres et épiléptologues de l'Hôpital Universitaire de Bruxelles (dont font partie l'HUDERF, l'Hôpital Erasme et l'Institut Jules Bordet). Pouvoir déterminer avec précision le type d'épilepsie que connaît un enfant ou un adulte est primordial pour choisir le traitement adéquat et donner un pronostic précis. Aujourd'hui, un panel de solutions permet d'influencer positivement la qualité de vie des patients, voire de guérir les épilepsies. Chez les enfants et adolescents, agir précocement sur les difficultés d'apprentissage, cognitives et comportementales induites par l'activité épileptique est primordial pour leur développement et leur autonomie. Ce volet de la prise en charge multidisciplinaire de l'épilepsie est également indispensable à l'âge adulte pour favoriser le bien-être et l'insertion sociale.



### 35% des épilepsies sont dites réfractaires

L'épilepsie est la maladie neurologique chronique grave la plus fréquente après la migraine. Elle touche près de 1% de la population et 4 enfants pour 1.000. Les épilepsies, puisque le terme recouvre en réalité plusieurs maladies, se manifestent par des crises dont la fréquence et la nature peuvent varier fortement. Elles touchent des patients de tous âges et peuvent apparaître d'elles-mêmes ou être la conséquence d'une maladie ou d'un accident. Grâce à leur approche complémentaire au sein de l'H.U.B, les équipes spécialisées en épilepsies de l'Hôpital Erasme et de l'HUDERF proposent une prise en charge de pointe des épilepsies chez l'enfant et l'adulte. Les crises d'épilepsie résultent d'une activité anormale et excessive d'un groupe plus ou moins important de neurones, ce qui peut entraîner une perturbation de certaines fonctions du cerveau comme la mémoire, la parole, la motricité, la vue et/ou la conscience. Un grand pourcentage des épilepsies de l'enfant disparaît naturellement avec la maturation cérébrale et ne nécessite souvent pas de traitement. Il existe par ailleurs des médicaments efficaces dans une majorité des cas d'épilepsie. Cependant, chez 35% environ des patients enfants comme adultes, les traitements, même bien suivis, ne permettent pas d'éliminer complètement les crises. On parle alors d'épilepsie réfractaire. Or, les équipes de terrain le constatent : beaucoup de patients touchés par ces épilepsies rebelles bénéficient trop tardivement d'une prise en charge approfondie, restant avec des crises impactant leur quotidien et des handicaps intellectuels, moteurs et comportementaux, vecteurs de stigmatisation.

### L'épilepsie réfractaire : un panel de solutions au sein du centre de référence

Dans le cas d'une épilepsie réfractaire, identifier précisément le type de crise et leur localisation peut permettre de déterminer le traitement le plus adapté pour faire disparaître ces crises définitivement, agir sur leur fréquence, leur intensité ou leur impact sur le reste du corps avec pour objectif d'influencer positivement la qualité de vie des patients. Un éventail complet de traitements, depuis les médicaments les plus récents, le régime cétogène, jusqu'aux solutions chirurgicales (chirurgie cérébrale, Gamma Knife, stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale profonde) sont envisagés en fonction de chaque patient. Dans le cas de la chirurgie, l'identification précise de la zone à extraire nécessite de nombreux outils de pointe (électroencéphalographie (EEG), magnétoencéphalographie (MEG), neuroimagerie structurale et fonctionnelle, EEG intracrânien). Cette prise en charge adaptée aux besoins et à l'unicité de chaque patient implique des équipes pluridisciplinaires constituées de médecins, infirmiers, neuropsychologues, logopèdes, physiciens et ingénieurs hautement spécialisés.

### Agir précocement sur les troubles associés aux épilepsies : un programme unique

Même dans les épilepsies bénignes de l'enfant, les troubles des apprentissages sont plus fréquents que dans la population générale et peuvent avoir des conséquences importantes sur l'autonomie à l'âge adulte. Afin de minimiser ses conséquences sur le long terme, les équipes de l'HUDERF ont développé un programme unique de dépistage et de prise en charge de ces troubles associés, aussi appelés comorbidités. Dyslexie, dyspraxie, dysphasie, troubles de l'attention ou troubles du comportement sont plus fréquemment rencontrés chez les patients épileptiques. Grâce à une équipe de neuropsychologues, logopèdes, kinésithérapeutes et ergothérapeutes hautement spécialisés, l'Hôpital est à même d'offrir un plan de soin adapté à chaque situation. Cette prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient, enfant comme adulte, est un enjeu important pour agir sur les facteurs qui vont favoriser son intégration sociale.

Plus d'infos : <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/services-de-soins/services-multidisciplinaires/centre-pluridisciplinaire-d-epileptologie>  
<https://www.hudarf.be/fr/med/neuro/epilepsie.asp>

## PRIX DÉCERNÉS PAR L'AMUB EN 2022

Chaque année, l'AMUB a le plaisir de décerner des prix récompensant les travaux de recherche ou l'implication de médecins, que ce soit dans le cadre de leurs études ou de leur profession.

En 2022, les prix suivants ont été attribués :

### PRIX DE L'AMUB

**La Revue Médicale de Bruxelles a octroyé, sur décision des membres de son Comité de Rédaction, le « Prix de l'AMUB » qui récompense un.e étudiant.e en Médecine (en bac ou master), auteur du meilleur article dans la revue en 2022.**

Cette année c'est l'article de Luise Troppmann qui a été retenu : « Apport du méthoxyflurane inhalé dans la prise en charge des luxations d'épaule aux urgences » (Rev Med Brux. 2022 ; 43(2) : 103-9).

Le but principal de cette étude était d'évaluer si le méthoxyflurane (MTF) permet de réduire les luxations d'épaule plus rapidement et d'évaluer la durée de séjour aux urgences (SAU). Le but secondaire est d'estimer si le MTF seul permet de réduire les luxations d'épaule.

La conclusion est que si le méthoxyflurane ne permet pas de réduire les luxations d'épaule plus rapidement, il permet de raccourcir la durée de séjour aux urgences. Le méthoxyflurane seul a permis d'obtenir la réduction de la luxation dans 47 % des cas.

Retrouvez l'article complet en ligne sur notre site : <https://www.amub-ulb.be/revue-medicale-bruxelles/article/apport-du-methoxyflurane-inhale-dans-la-prise-en-charge-des>



### PRIX DE LA FONDATION LOUISE BIERNAUX 2022

**Ce prix est décerné au service de stage de la Faculté de Médecine de l'ULB qui a le mieux assuré la formation des étudiants en Master en Médecine, à l'intérieur de l'agglomération bruxelloise : il a cette année été attribué au Département de Chirurgie de l'Hôpital Saint-Pierre pour le Master en Orthopédie, supervisé par le Dr Laurent Fabeck.**

« Il est toujours gratifiant d'obtenir une reconnaissance pour un travail d'équipe et de voir que de futurs médecins sont satisfaits de leur passage dans notre institution dans le cadre de leur Master en Orthopédie. Le Département de Chirurgie du CHU Saint-Pierre accueille chaque année plus de 60 étudiants en master de grande clinique, mais aussi des étudiants en stage infirmier, des masters 1, des extra-muros ou Erasmus venant d'Europe, d'Afrique ou d'Asie, permettant des échanges toujours enrichissants pour les étudiants.

Notre institution, située au cœur de Bruxelles, draine une patientèle présentant des pathologies parfois moins fréquentes dans d'autres institutions, renforçant l'intérêt des étudiants.

Notre ligne de conduite vis-à-vis des étudiants est claire : soyons avec eux comme nous aurions aimé que l'on soit avec nous lorsque nous étions à leur place. Cette philosophie simple reste un fil conducteur. Combien d'entre nous ont eu la chance de rencontrer durant nos études un mentor qui leur a mis le pied à l'étrier dans une discipline, les a soutenus dans leur évolution pour finalement façonner leur future carrière. Il ne suffit pas de donner l'outil, il faut apprendre à le manier.

La prise en charge optimale des étudiants n'est possible que grâce à l'implication des responsables de toutes les cliniques de chirurgie qui assurent l'encadrement mais également dispensent des cours cliniques et participent à leur évaluation finale.

Nous prenons un soin particulier dans le rapport avec l'étudiant. Ils savent que notre porte leur est toujours ouverte en cas de problème. Les étudiants se sentent dès lors en confiance et n'hésitent jamais à venir nous trouver. Mais ce travail de relation ne serait pas possible sans un secrétariat performant.



La Direction du CHU Saint-Pierre a pris l'option de subsidier un secrétariat étudiant qui consacre un mi-temps à ce travail. C'est une voie de contact privilégiée pour les étudiants avec plusieurs secrétaires qui répondent au mieux à leurs questions, leurs problèmes administratifs tout en gérant tant les stages de master que le master de spécialité en orthopédie. Ce secrétariat est devenu une interface indispensable dans l'organisation de nos cliniques.

Cependant, en 25 ans d'expérience, je constate une évolution parfois négative tant parmi les étudiants que dans l'institution. Les exigences liées à la formation rendent la participation clinique des étudiants de plus en plus difficile. L'avancée d'une année des examens des grandes cliniques n'a pas été heureuse car nous accueillons maintenant des étudiants plus tôt dans leur cursus, moins bien préparés à l'immersion en hôpital, avec moins de maturité médicale et en corollaire une approche plus scolaire. Ceci se fait fortement ressentir lors des évaluations cliniques. L'hôpital est aussi responsable de cette évolution. Poussé par des objectifs financiers, on voit arriver la privatisation de services dans des hôpitaux publics, entraînant une volonté de rentabilité et le risque de délaisser l'enseignement chronophage et sacerdotal.

Mais ceci n'empêche pas que l'enseignement reste passionnant, amenant son lot de gratifications comme la satisfaction de voir l'épanouissement d'étudiants que l'on a suivi durant leur cursus et qui se distinguent par un brillant début de carrière. »

Pr L. FABECK

Président du Master en Orthopédie - CHU Saint-Pierre

## PRIX DE LA FONDATION FERNAND HIRSCH 2022

Le « Prix Fondation Fernand Hirsch » récompense le premier auteur d'une étude clinique ou d'un cas clinique en Gastro-Entérologie médicale ou chirurgicale. Il a été remis cette année du Dr Christelle Bouchart pour son étude : **Isotoxic high-dose stereotactic body radiotherapy integrated in a total multimodal neoadjuvant strategy for the treatment of localized pancreatic ductal adenocarcinoma**. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1-15. Bouchart C, Engelholm JL, Closset J, Navez J, Loi P, Gökburun Y et al. DOI: 10.1177/17588359211045860.

Le Dr Christelle Bouchart est radiothérapeute-oncologue à l'Institut Jules Bordet (Bruxelles). Elle poursuit actuellement un doctorat en sciences médicales à l'ULB, effectuant des recherches liées à l'adénocarcinome pancréatique sous la direction du Pr L. Moretti et du Pr J.-L. Van Laethem. En 2018, elle a reçu le Prix du meilleur étudiant 1<sup>3</sup>h-ULB (*Institute for Interdisciplinary Innovation in healthcare*) pour le Certificat d'études supérieures en médecine translationnelle. En 2019, elle obtient le diplôme universitaire de Radiobiologie et Radioprotection appliquée à la Radiothérapie à l'Université Paris-Sud et un mandat du Fonds national de la Recherche scientifique (FNRS) en tant que médecin spécialiste doctorant, renouvelé en 2021. En 2020, elle est devenue membre du panel d'experts du « *Belgian Guidelines Development Group* » pour l'adénocarcinome pancréatique du Collège d'Oncologie et l'année suivante membre de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) dans le groupe jeunes investigateurs. En tant que chercheuse en radiothérapie-oncologie, elle s'intéresse particulièrement au développement de la radiothérapie stéréotaxique de haute précision pour le traitement de l'adénocarcinome pancréatique localisé, notamment en utilisant la radiothérapie adaptative guidée par résonance magnétique. En collaboration avec le Pr J.-L. Van Laethem, elle a co-conçu l'essai clinique randomisé STEREO-PAC qui étudie le rôle de la radiothérapie stéréotaxique dans les cancers du pancréas à résécabilité « borderline » et est la coordinatrice nationale pour la radiothérapie-oncologie de cet essai qui est en cours de recrutement.

Retrouvez dans un prochain numéro de la *Revue Médicale de Bruxelles* un article plus approfondi du Dr Bouchart concernant ses recherches.



## MT180 : UNE DOCTORANTE DE LA FACULTE DE MEDECINE EN FINALE

Ils étaient 10 doctorants de l'ULB, issus de 7 facultés différentes, venus présenter le sujet de leurs recherches au grand public et face à un jury de professionnels, dont son Président, Marius Gilbert, vice-recteur à la recherche et à la valorisation. Pour ce faire ils disposaient d'une unique diapositive et de 180 secondes, pas plus, pour exposer le sujet de leur thèse de façon vulgarisée, ludique, mais néanmoins structurée et convaincante.

An Nguyen (Faculté de Médecine) est une des 3 lauréats ayant remporté la finale ULBiste (et le prix du public !). Elle participera donc à la finale interuniversitaire belge le 2 juin prochain à Louvain-la-Neuve. Venez l'encourager !

Plus d'infos : <https://mt180.be/>



**JEUDI**  
**7/09/2023**  
**EN DISTANCIEL**

**MATIN**  
**DOULEURS CHRONIQUES**

MODÉRATEURS : Nathalie MATHIEU  
Cindy DEBEY  
Robert DIELS

**La Douleur**  
Philippe VOORDECKER

**Surconsommation des opioïdes**  
Nathalie MATHIEU

**Activité physique et kinésithérapie,  
quoi prescrire ?**  
Morgane CHALON

**Approche interventionnelle  
en douleur chronique**  
Nathalie VAN CUTSEM

**Psychoéducation**  
Julia USINA

**APRÈS-MIDI**  
**PÉDIATRIE & TROUBLES  
NEURODÉVELOPPEMENTAUX**

MODÉRATEURS : Véronique DELVENNE  
Nadine KACENELENOGEN  
William URBAIN

**Trouble du spectre autistique : signaux d'alerte  
et prise en charge**  
Mikhaïl KISSINE

**Enfant HP, mythes et réalités**  
Kristell ACKERMAN

**TDHA, quelle prise en charge possible  
en 1<sup>ère</sup> ligne ?**  
Isabelle MASSAT

**Neurodéveloppement et neuroatypicité :  
quelles évaluations pluridisciplinaires**  
Véronique DELVENNE

**VENDREDI**  
**8/09/2023**  
**EN PRÉSENTIEL**

**MATIN**  
**OPHTALMOLOGIE**

MODÉRATEURS : Michaël BERNIER  
Pol THOMAS

**Chirurgie réfractive**

**Chirurgie de la cornée /  
greffe de la cornée**

**Chirurgie de la cataracte**

**Chirurgie de la rétine /  
détachement de la rétine**

**Glaucome médical**

**Mélanome de l'œil**

**APRÈS-MIDI**  
**FERTILITÉ**

MODÉRATEURS : Margherita CONDORELLI  
Marie Julie SCHELLENS  
Elodie VARLET

**Contraceptions définitives**  
Yannick MANIGART & Daniel MURILLO

**Subfertilité chez la femme : quand commencer  
la mise au point, quels examens proposer  
et diagnostics les plus fréquents ?**  
Romain IMBERT

**Subfertilité masculine**  
David PENING

**Cancer et fertilité chez les jeunes adultes**  
Margherita CONDORELLI

**Orientation sexuelle et identité de genre :  
solutions reproductives et fertilité**  
Annick DELVIGNE & Stéphanie JOHNSON



**SAMEDI**  
**9/09/2023**  
**EN PRÉSENTIEL**

**MATIN**  
**ADDICTOLOGIE**

MODÉRATEURS : Philippe CARDON  
Lou RICHELLE

**Contextualisation et bonnes pratiques pour un accompagnement adéquat des troubles liés à l'usage de substances en 1<sup>ère</sup> ligne**  
Philippe CARDON & Lou RICHELLE

**L'intérêt de la pair-aidance dans l'offre d'accompagnement des patients avec un trouble lié à l'usage de substances**  
Sophie CEPHALE & Marco WILLEMS

**Chemsex**  
Julien TALENT

**Mésusage des écrans et d'internet à l'ère de l'hyper-connectivité**  
Pascal MINOTTE

**APRÈS-MIDI**  
**ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES & THÉRAPEUTIQUES**

MODÉRATEURS : Joëlle NORTIER  
Hélène SHILS  
Pierre-Joël SCHELLENS

**Actualités sur la maladie à corps de Lewy**  
Kurt SEGERS

**Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des toxidermies**  
Gwendy DUPIRE

**Recommandations dans le traitement du diabète de type 2**  
Laurent CRENIER

**Le virage ambulatoire de la néphrologie**  
Joëlle NORTIER

**57<sup>e</sup> CONGRÈS**  
des Journées  
d'Enseignement  
postuniversitaire

A l'intention des médecins,  
post-gradués et étudiants

**Du jeudi 7**  
**au dimanche 10**  
**septembre 2023**

de 8h30 à 17h00  
sauf le dimanche  
de 9h00 à 13h00



**INFOS & INSCRIPTIONS**  
[www.amub-ulb.be](http://www.amub-ulb.be)

Accréditation  
en cours  
de demande

**DIMANCHE**  
**10/09/2023**  
**EN DISTANCIEL**

**MATIN**  
**SÉANCE ÉTHIQUE ET ÉCONOMIE :  
FIN DE VIE & ÉTHIQUE**

MODÉRATEURS : François DAMAS  
Jacqueline HERREMANS  
Didier PIQUARD  
Julie TOMBEUR

**Euthanasie des patients fragilisés**

- **Des enfants**  
Franck DEVAUX
- **Des patients atteints de troubles cognitifs : situation aux Pays-Bas (cas pratiques)**  
Jacqueline HERREMANS

**Les principes fondateurs de la loi Droit du patient & son avenir**  
Gilles GENICOT

**Fin de vie : dispositions actuelles & témoignages de médecin**  
Léon CONSTANT

**Comment gérer une demande d'euthanasie, demain dans votre cabinet ?**  
Philippe NICAISE

## GINA reconnaît la valeur d'ACARIZAX<sup>®</sup>

ACARIZAX est la seule désensibilisation allergénique sublinguale en comprimés remboursée chez les adultes présentant un asthme allergique insuffisamment contrôlé associé à une rhinite allergique.<sup>3</sup>

Environ 50% des patients ayant une allergie aux acariens ont une rhinite allergique et un asthme allergique<sup>1,2</sup>

ACARIZAX<sup>®</sup>

Bienvenue  
à la maison

Prix public (TVAC) :

ACARIZAX 30 co : 93,25 €

ACARIZAX 90 co : 209,58 €

**Forme pharmaceutique et composition :** Acarizax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral. Indication thérapeutique : Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes : rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques, - asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement. Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. **Posologie et mode d'administration :** La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour. Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat oral sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques :** L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement. Acarizax n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus de 65

ans. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV<sub>1</sub> <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement :** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires :** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours de traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas isolés d'aggravation aiguë sévère de

symptômes d'asthme ont été rapportés. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions allergiques systémiques graves, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale. Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont produits suite à des prises ultérieures à la première prise. En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés. **Surdosage :** Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents. **Excipients :** Gélatine (à base de poisson), Mannitol, Hydroxyde de sodium. **Conservation :** 4 années. **Contenu de l'emballage :** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM :** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro :** 202002052. **Mode de délivrance :** sur prescription médicale. Informations complètes du produit: Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, info@alk.net

Remboursé chez les adultes présentant un asthme allergique insuffisamment contrôlé associé à une rhinite allergique.

#### Références:

1. Linneberg A et al., Allergy 2002; 57:1048-52 /
2. Knudsen TB et al., J Asthma 2009;46:91-4 /
3. Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

ALLERGY  
UNLOCKED

ALK