



# REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol.  
44

**3**

MAI -  
JUIN

2023

Les Centres de Prise en charge  
des Violences Sexuelles.....183

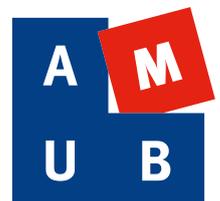
Alimentation de l'enfant de moins  
d'un an : risques et bénéfices à  
court et long termes..... 191

Psychiatrie : les psychothérapies..... 201

Les biothérapies dans la prise en charge  
de la polypose naso-sinusienne..... 235

La médecine est-elle sociale ? .....248

Echos du Réseau..... 259



# 4 EOSINOPHILIC DISEASES

## 1 NUCALA

### IN PRE-FILLED FORMS



NUCALA pharmaceutical forms	Public price [incl VAT]	Co-payment RVV/BIM	Active
pen & syringe: 1x1ml	€1.108,86	€8,00	€12,10
pen & syringe: 3x1ml	€3.306,26	€8,00	€12,10
syringe (40mg): 1x1ml	€449,63	€8,00	€12,10

**NUCALA**  
the first and only  
biologic in pre-filled  
form approved and  
reimbursed to treat:<sup>1,2</sup>

- 1 SEA
- 2 CRSwNP
- 3 EGPA
- 4 HES

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older; as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control, as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled HES without an identifiable non-haematologic secondary cause.<sup>1</sup>

**ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS:** Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pre-filled syringes (multipack). **Pharmaco-therapeutic group:** Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **Therapeutic indications:** Severe eosinophilic asthma: Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1 of the complete SPC). **Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP):** Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. **Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA):** Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypers eosinophilic syndrome without an identifiable non-haematologic secondary cause (see section 5.1 of the complete SPC). **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma, CRSwNP, EGPA or HES. **Posology:** Severe eosinophilic asthma: Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations, CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data (see section 5.2 of the complete SPC). Children aged 6 to 11 years old weighing  $\geq$  40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old weighing < 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. **Special populations:** Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2 of the complete SPC). **Paediatric population:** Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. CRSwNP in children less than 18 years old: The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab has not been established in children below the age of 6 years old. No data are available. HES in children aged less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged less than 18 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections "Undesirable effects", 5.1 and 5.2 of the complete SPC but no recommendation on a posology can be made. **Method of administration:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen or pre-filled syringe: The pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver is trained in injection techniques. For children aged 6 to 11 years old, administration must be carried out by a healthcare professional or a trained caregiver. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: The pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala must be administered by a healthcare professional or a caregiver. It may be administered by a caregiver if a healthcare professional determines that it is appropriate, and the caregiver is trained in injection techniques. The recommended injection sites are the upper arm, abdomen or thigh. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use:** **Traceability:** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **Asthma exacerbations:** Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids:** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions:** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. **Parasitic infections:** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Organ threatening or life-threatening EGPA:** Nucala has not been studied in patients with organ threatening or life-threatening manifestations of EGPA (see section "Posology and method of administration"). **Life-threatening HES:** Nucala has not been studied in patients with life-threatening manifestations of HES (see section "Posology and method of administration"). **Excipients:** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (15%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. HES: In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). **Tabulated list of adverse reactions:** The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n= 54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ( $\geq$ 1/10); common ( $\geq$ 1/100 to <1/10); uncommon ( $\geq$ 1/1000 to <1/100); rare ( $\geq$ 1/10000 to <1/1000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations. **Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection; Urinary tract infection; Pharyngitis. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Immune system disorders. **Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic). **Frequency:** Common. • **Adverse reactions:** Anaphylaxis\*. **Frequency:** Rare. • **System Organ Class:** Nervous system disorders. **Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. • **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. **Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders. **Adverse reactions:** Abdominal pain upper; Frequency: Common. • **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders. **Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders. **Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions. **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)\*; Local injection site reactions; Pyrexia. **Frequency:** Common. • • Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section "Special warnings and precautions for use". \* From spontaneous post marketing reporting. \*\*\* The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. **Description of selected adverse reactions:** Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I) hypersensitivity reactions were reported in 2 patients (<1% in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group). Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient (<1% in the placebo group). Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with <1% in patients receiving placebo. EGPA: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. **Paediatric population:** Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203 (see Section 5.1 of the complete SPC). **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boite Postale 97 - 1000 Brussels - Madou - Website: www.notifieunefineffetsideable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance ou l'Agence ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 10/2022 (V07). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **References:** 1. Nucala SmPC. 2. RIZIV/INAMI. Available on: https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/n/Public/ProductSearch. (Last consulted: May 2023). **Abbreviations:** BIM, bénéficiaire d'intervention majeure; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hyper-eosinophilic syndrome; RVV, rechthebbende op verhoogde verzekeringssteunmogelijkheid; SEA, severe eosinophilic asthma.



# SOMMAIRE

---

## ÉDITORIAL

BERGHMANS T. .... 181

COURRIER DES LECTEURS ..... 182

## ARTICLE ORIGINAL

**Introduction aux Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles : modèle national, plus-values et quelques chiffres**

*Introduction to Sexual Assault Centres: national model, benefits and statistics*

MOYSE S. .... 183

## ARTICLES DE SYNTHÈSE

**Alimentation de l'enfant de moins d'un an, risques et bénéfices**

*Infant feeding, risks and benefits*

DE LAET C. .... 191

**Que connaît-on vraiment en psychiatrie ? Les Psychothérapies - Partie 1**

*Psychiatry what do we know for sure? Psychotherapies - Part 1*

KORNREICH C. .... 201

## CAS CLINIQUES

**L'aéroportie et le syndrome de fuite capillaire : complications atypiques et potentiellement graves des accidents de décompression**

*Portal venous gas and capillary leak syndrom, atypical and potentially severe complications of decompression sickness*

DONCK G., DHAeyer J., BOUAKLINE M., KIEUSSEIAN A., JACOBS D., GUERISSE F. et VAN DER BORGHT W. .... 212

**Une pneumonie d'hypersensibilité mimant une tuberculose miliaire chez un patient traité par anti-TNF  $\alpha$  : à propos d'un cas de diagnostic difficile**

*Hypersensitivity pneumonitis mimicking miliary tuberculosis in a patient with history of recent TNF inhibitor use*

RAIMO M., COUTURIER B., NOLARD N., BONDUE B. et DE VUYST P. .... 216

**Découverte fortuite d'une triple thrombophilie, suite à un arrêt cardiaque chez une patiente de 20 ans**

*Incidental finding of triple thrombophilia, following cardiac arrest in a 20-year-old patient*

WILMIN S. et PRESEAU T. .... 221

**Présentation atypique d'une histiocytose de Langerhans sous forme d'une masse orbitaire**

*Atypic presentation of a Langerhans cell histiocytosis as an orbital mass*

VRANCKX J. .... 225

# REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Vol. 44 **3** MAI-JUIN  
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 Kacenenbogen, 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

## COMITÉ DE GESTION

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

## COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Beghin, Thierry Berghmans, Jacques Creteur, Jean-Christophe Goffard, Jean-Michel Hougardy

## 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)

© 2023 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.**

## RÉGIE PUBLICITAIRE

Sandrine Paquay  
Tél. : 02 555 60 62  
E-mail : [info@amub-ulg.be](mailto:info@amub-ulg.be)

## IMPRESSION

Snel Graphics - Vottem  
Imprimé sur du papier certifié FSC.



## INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

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

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

## ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

**Ontozry® (Cénobamate) : un nouveau traitement de l'épilepsie focale chez l'adulte**

*Ontozry® (Cénobamate): a new treatment for focal epilepsy in adults*  
CAMBIER A. et LEGROS B. .... 228

**L'ivermectine orale ; un premier choix dans la strongyloïdose intestinale à *Strongyloides stercoralis* et la microfilariose à *Wuchereria bancrofti*, une alternative à la perméthrine topique dans la gale à *Sarcoptes Scabiei***

*Oral ivermectin ; a first choice in Strongyloides stercoralis intestinal strongyloidiasis and Wuchereria bancrofti microfilariasis, an alternative to topical permethrin in Sarcoptes Scabiei mange*  
RICHARD T. et CHERIFI S. .... 232

**Les biothérapies dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne**  
*Biotherapies in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps*  
BENMECHRI S., DEKEYSER C. et LIPSKI S. .... 235

**La finirénone : un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique de la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2 ?**

*Finerenone: a new tool in the therapeutic arsenal of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes?*  
VANWIELENDAELE M., GAMBINO G. et LE MOINE A. .... 240

## ARTICLE D'OPINION

**La médecine est-elle sociale ?**

ROLAND M., REA A. et FORTUNIER C. .... 248

## ECHOS DU RÉSEAU

### CAHIERS DE LA FACULTE

**A l'ombre de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, sur le campus Brugmann : souvenirs des années '70-'90**

BERGMANN P. .... 260

### LU POUR VOUS

**Science de la résilience – Petit traité pour les psys et pour les autres**  
..... 264

**ECHOS DU RÉSEAU** ..... 265



**NOUVEAUTÉ : RETROUVEZ NOS 7 ARTICLES ACCRÉDITÉS PAR L'INAMI EN PAGES 189, 197, 210, 230, 234, 239 ET 246 DE CE NUMÉRO (0,5 CP MINIMUM PAR LECTURE D'ARTICLE)**

## Des violences sexuelles... un reflet des dysfonctionnements sociétaux

---

La sexualité fait partie intégrante de l'humanité. Elle va bien au-delà du simple besoin de reproduction et de perpétuation de l'espèce humaine. Elle s'intègre dès le plus jeune âge dans nos comportements, nos relations aux autres et avec les autres. Même avant la naissance, la reconnaissance du sexe de l'enfant au travers des images échographiques, sa représentation virtuelle via entre autres les couleurs des layettes ont des implications fondamentales pour l'enfant à naître, ses parents et leur entourage. De nombreux codes sont ainsi associés à chaque sexe, pour ne citer ici que force et support familial pour les garçons et maternité pour les filles. Mais qu'en est-il quand ces codes « de normalité » sont transgressés, et peut-on réellement parler ici de transgression ou ne devrait-on pas plutôt envisager parler de « normalité alternative » ?

A titre d'exemple, la communauté LGBTQIA+ est maintenant bien écoutée et représentée dans nos régions. Cela n'est cependant pas universel si on s'attarde sur le sort réservé aux personnes homosexuelles à travers le monde, opprimées, battues voire tuées. Ceci n'est malheureusement pas l'apanage de sociétés lointaines. Les violences sexuelles, parfois sous une forme torpide d'harcèlement ou agressive, viols, coups, assassinats, sont aussi régulièrement relatés chez nous, autour de nous. Mais ce n'est pas uniquement la communauté LGBTQIA+ qui est touchée. Les cas exemplatifs de violences sexuelles sont nombreux et font parfois les choux gras des journalistes : pédophilie, attouchements, harcèlements au travail et au domicile, viols ou autres formes d'agression parfois culturelles comme les excisions sont malheureusement monnaie courante et probablement insuffisamment rapportés. Il existe non seulement des difficultés pour la personne touchée à

en parler et à entamer une démarche judiciaire mais il faut aussi tenir compte des problèmes d'accueil de ces personnes dans des structures inadaptées ou manquant de personnel qualifié.

A ce titre, les centres de prise en charge des violences sexuelles sont une initiative relativement récente dont les premiers résultats positifs se font sentir. Un accueil bienveillant, personnalisé, à l'écoute de la personne est indispensable. Un nouvel article de la série thématique est disponible dans cette revue. Il met en exergue le fonctionnement de ces centres, les personnes qui les composent et il donne un descriptif de la situation actuelle. Il est évident que ces centres ne répondent qu'à une partie des besoins, ayant plutôt un rôle thérapeutique que ce soit sur les plans physique, psychologique ou judiciaire. Il est indispensable de pouvoir changer ou adapter nos comportements. Il n'est plus admissible qu'une personne puisse être jugée du fait de son comportement ou de son orientation sexuelle. Ceci implique une tolérance de la part de tous; hétéro-, homo-, bisexuel.les ou autres doivent pouvoir se respecter chacun et vivre en harmonie. Il en va de manière plus large de pouvoir considérer chacun comme le propriétaire unique et universel de sa propre personne, et que quiconque ne puisse imposer à autrui des relations ou des contacts à son corps défendant.

Le chantier est immense mais les fondations sont posées. Espérons qu'elles tiendront et que tous ensemble, nous puissions évoluer vers une société plus juste et égalitaire ou chacun puisse trouver la place qui lui revient.

**T. BERGHMANS**

Rédacteur en Chef de la *Revue Médicale de Bruxelles*

Je tiens à vous présenter les observations qui suivent suite à la brillante investigation publiée dans la *Revue Médicale de Bruxelles* par Lou Richelle et Michael Hogge en avril dernier<sup>1</sup>.

Les éléments de la base de données FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System data base*) de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de la littérature médicale montrent qu'une dépression respiratoire peut survenir lorsque les gabapentinoïdes sont administrés en association avec des opioïdes ou d'autres dépresseurs du système nerveux central, chez des patients souffrant d'une insuffisance respiratoire sous-jacente ou chez des patients âgés. Un petit nombre de rapports concernent des patients sous gabapentinoïdes uniquement. La recherche du FDA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 26 octobre 2017 a permis d'identifier 49 cas de dépression respiratoire avec des gabapentinoïdes. Quinze cas ont été rapportés avec la gabapentine et 34 avec la prégabaline. Quatre-vingt-douze pour cent des cas ont signalé soit un facteur de risque respiratoire, l'utilisation d'un dépresseur du SNC ou l'âge par lui-même. Vingt-quatre pour cent des cas se sont soldés par un décès.

Plusieurs petits essais randomisés sur des volontaires sains ont montré que les gabapentinoïdes, seuls ou en association avec des opioïdes, dépriment la fonction respiratoire. Myhre *et al.*<sup>2</sup> ont mené un petit essai croisé randomisé, à double insu et contrôlé par placebo auprès de 12 volontaires sains exposés à un placebo, à la prégabaline seule, à l'opioïde rémifentanil seul ou à une combinaison de prégabaline et de rémifentanil. Le CO<sub>2</sub> en fin d'expiration a augmenté lors de l'exposition à l'ensemble des médicaments de manière additive. Piovezan et ses collègues<sup>3</sup> ont réalisé un petit essai croisé randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, sur huit volontaires sains. Les sujets étaient des hommes âgés, non obèses, ne souffrant pas de troubles du sommeil ni d'apnée du sommeil. Ils ont reçu une dose unique de gabapentine ou de placebo, suivie d'une étude du sommeil. Après une période d'élimination, les sujets ont à nouveau reçu une dose unique de traitement, suivie d'une autre étude du sommeil. Le nombre d'épisodes apnéiques pendant l'exposition à la gabapentine était supérieur à celui de l'exposition au placebo.

Des études observationnelles suggèrent que les patients exposés à des gabapentinoïdes en préopératoire présentent un risque accru de dépression respiratoire postopératoire par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à des gabapentinoïdes en préopératoire. Un groupe de recherche de la Mayo Clinic<sup>4</sup> a publié une étude cas-témoins décrivant la relation entre l'exposition préopératoire à la gabapentine et le risque de dépression respiratoire postopératoire chez plus de 11.000 patients ayant subi une arthroplastie. Ils ont défini la dépression respiratoire comme une apnée, une hypopnée, une désaturation de l'oxyhémoglobine ou un épisode de douleur intense malgré une sédation modérée à profonde (c'est-à-dire un décalage entre la douleur et la sédation) pendant la récupération dans l'unité de soins post-anesthésiques. Par rapport aux patients non exposés à la gabapentine en préopératoire, le risque de dépression respiratoire a augmenté de 60 % pour les patients utilisant l'anesthésie régionale (*odds ratio* [OR] 1,60, intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,27-2,02) et de 47 % pour ceux utilisant l'anesthésie générale (OR 1,47, IC 95 % 1,26-1,70) lorsque le régime d'anesthésie préopératoire comprenait des doses de gabapentine supérieures à 300 mg.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Richelle L et Hogge M. Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain. *Rev Med Brux.* 2023;44:96-105
2. Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanil. *Anesthesiology.* 2016;124(1):141-9.
3. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2017;26(2):166-70.
4. Weingarten TN, Jacob AK, Njathi CW, Wilson GA, Sprung J. Multimodal Analgesic Protocol and Postanesthesia Respiratory Depression During Phase I Recovery After Total Joint Arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):330-6.

Dr L. KARHAUSEN



# Introduction aux Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles : modèle national, plus-values et quelques chiffres

*Introduction to Sexual Assault Centres: national model, benefits and statistics*

MOYSE S.

Attachée « Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles », Institut pour l'égalité des femmes et des hommes

## RÉSUMÉ\*

Les violences sexuelles ont fait une apparition tonitruante sur la scène publique et médiatique au cours des dernières années, notamment via #MeToo, #BalanceTonPorc ou encore #BalanceTonBar au niveau belge. Au-delà d'une certaine libération de la parole des victimes, il est évidemment essentiel que ces mêmes victimes puissent être prises en charge de façon adaptée en fonction de la situation et de leurs besoins. Le présent article a pour but de présenter l'une des réponses aux violences sexuelles, développée en Belgique depuis 2017 : les Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles (CPVS). Vont ainsi être décrits le modèle national servant de base aux CPVS, leur historique et leurs plus-values. Quelques chiffres sont également mis en avant afin d'avoir une meilleure représentation du public pris en charge au sein des CPVS.

Rev Med Brux 2023; 44 : 183-190

Doi : 10.30637/2023.22-083

Mots-clés : violence sexuelle, victimes de la criminalité, équipe de soins multidisciplinaire, soins infirmiers médico-légaux

## ABSTRACT\*

Sexual violence has made a thunderous appearance on the public and media scene in recent years, notably via #MeToo, #BalanceTonPorc, or even #BalanceTonBar at the Belgian level. Beyond a certain liberation of the victims' voice, it is obviously essential that the same victims can be taken care of in a way that is adapted to the situation and their needs. The aim of this article is to present one of the responses to sexual violence developed in Belgium since 2017: the Sexual Assault Centres (SAC in English, CPVS in French and ZSG in Dutch). The national model on which the SAC are based, their history and their added value will be described. Some figures are also put forward in order to have a better representation of the public treated within the SAC.

Rev Med Brux 2023; 44: 183-190

Doi: 10.30637/2023.22-083

Key words: sexual violence, crime victims, multidisciplinary care team, forensic nursing

## INTRODUCTION

Les violences sexuelles, définies par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme « 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, commis par une personne indépendamment de sa relation avec la victime, dans tout contexte, y compris, mais sans s'y limiter, le foyer et le travail »<sup>1</sup>, constituent un problème de santé publique qui touche de nombreuses

personnes dans le monde. En Belgique, en 2021, 4.052 victimes ont déposé une plainte à la police pour viol, ce qui représente environ 10 viols par jour<sup>2</sup>. Mais bien sûr, il ne s'agit que de la partie émergée de l'iceberg. L'étude à grande échelle sur les violences sexuelles en Belgique, menée en 2021 par l'Université de Gand, l'Université de Liège et l'Institut national de Criminalistique et de Criminologie (INCC)<sup>3</sup>, l'a montré une fois de plus : 64% des personnes âgées de 16 à 69 ans déclarent avoir été victimes de violences sexuelles,

\* Les fonctions, les titres et les grades utilisés dans cette publication font référence aux personnes de tout sexe ou identité de genre.

16% des femmes et 5% des hommes déclarent avoir été victimes d'un viol. Ces violences sexuelles ont bien sûr de nombreuses conséquences, qu'elles soient physiques, médicales<sup>4,5</sup>, sexuelles, relationnelles<sup>6</sup> ou psychologiques<sup>7</sup>. Une réponse était donc nécessaire : c'est la raison pour laquelle les Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles (CPVS) ont été lancés en 2017. Toutefois, les CPVS sont un projet en cours de développement et ne couvriront pas l'ensemble du territoire belge avant mi-2023. Cela signifie que, lorsqu'un CPVS n'est pas accessible, les victimes de violences sexuelles sont toujours prises en charge selon le système antérieur.

Avant cette date, les victimes de violences sexuelles étaient prises en charge par différents professionnels à des endroits divers en fonction de leurs besoins. Pour avoir accès à une prise en charge médico-légale, les victimes devaient porter plainte préalablement. Elles étaient alors conduites à l'hôpital afin qu'un Set d'Aggression Sexuelle (SAS) soit réalisé par un médecin légiste, urgentiste ou un gynécologue. Cependant, une enquête réalisée auprès de près d'environ 2.000 médecins belges a montré que leur connaissance du SAS était limitée et plus de la moitié d'entre eux ont trouvé que le SAS n'était pas facile à utiliser pour les médecins et était peu adapté aux victimes<sup>3</sup>. De plus, une autre enquête réalisée auprès de victimes mettait en avant la nécessité de dissocier la prise en charge médicale, médico-légale et psychologique de la plainte<sup>8</sup>. En ce qui concerne le suivi médical, il était fourni à la victime par le médecin l'ayant prise en charge, rendant ce suivi très hétérogène en fonction de chaque situation. Enfin, pour la prise en charge policière, judiciaire et psychosociale, la victime devait elle-même effectuer les démarches auprès de services qui n'étaient pas toujours formés.

## PRÉSENTATION DU MODÈLE

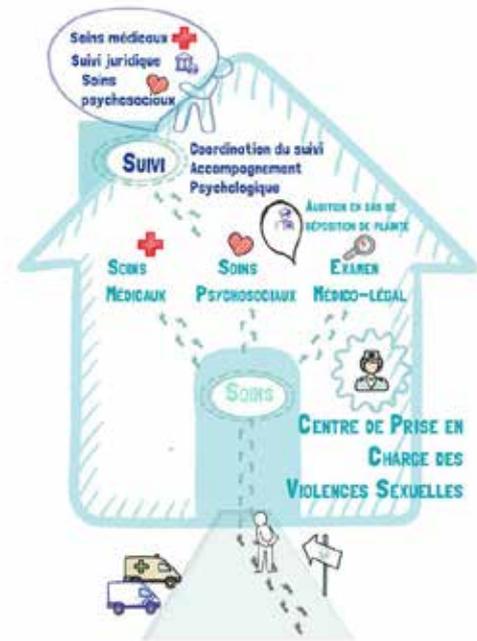
Les Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles (CPVS) sont le résultat d'une collaboration unique entre hôpital, police et parquet et ont comme objectif d'apporter aux victimes de violences sexuelles en phase aiguë<sup>I</sup> toute l'assistance nécessaire en un seul lieu<sup>II</sup>. Pour ce faire, les CPVS sont ouverts 24 heures sur 24, sept jours sur sept et sont gratuits. La prise en charge est réalisée au sein d'un espace spécifiquement dédié au CPVS au sein d'un hôpital et par du personnel spécialement formé aux violences sexuelles.

### L'offre de prise en charge

La prise en charge suivante est offerte à la victime (figure 1).

Figure 1

Offre de prise en charge de la victime.



- **Prise en charge médicale :** les conséquences physiques, sexuelles et reproductives des violences sexuelles sont traitées par un infirmier légiste, éventuellement accompagné d'un médecin. Des médicaments et des vaccins peuvent ainsi être proposés aux victimes selon leur situation ;
- **Examen médico-légal :** l'infirmier légiste, en collaboration avec un médecin si nécessaire, recueille les traces des violences sexuelles et de l'auteur, afin que celles-ci puissent servir de preuves dans le cadre d'une éventuelle poursuite judiciaire ;
- **Prise en charge psychologique :** l'infirmier légiste offre un premier soutien psychologique lors de l'admission de la victime et des personnes de soutien, au CPVS. Ensuite, un soutien est offert aux victimes et aux personnes de soutien par un psychologue du CPVS<sup>III</sup> ;
- **Plainte :** la victime ou ses personnes de soutien peuvent décider de déposer plainte au CPVS. Dans ce cas, un inspecteur des mœurs spécialement formé se rendra sur place pour auditionner la victime ;
- **Gestion de cas :** après une première prise en charge au CPVS, la victime continue d'être suivie par le CPVS, si elle le souhaite. Ainsi, un infirmier légiste évalue régulièrement son état physique et

I Il est question de violences sexuelles en phase aiguë lorsqu'une victime de (tentative de) viol ou d'atteinte à l'intégrité sexuelle, avec recherche de traces potentielles, se présente dans les sept jours qui suivent les faits. Au-delà des sept jours, les possibilités offertes aux victimes seront examinées selon la situation.

II L'avantage de proposer toute la prise en charge en un seul endroit a été souligné à de nombreuses reprises dans la littérature (voir par exemples références 3 et 11) et mis en avant par les victimes elles-mêmes lors de l'évaluation scientifique de l'année-pilote (référence 12).

III Ce soutien va jusqu'à 20 séances au maximum et est toujours gratuit. Si la victime ou les personnes de soutien ont besoin d'une prise en charge psychologique plus longue, le psychologue du CPVS les réoriente vers d'autres services spécialisés.

psychologique, lui prodigue des conseils et peut l'orienter vers d'autres services si nécessaire.

Afin que la prise en charge offerte aux victimes soit la plus optimale possible<sup>IV</sup>, tout le personnel qui intervient au sein d'un CPVS est spécialement formé.

- **Infirmiers légistes** : les infirmiers légistes sont les infirmiers ou sages-femmes qui travaillent au sein des CPVS. Après une sélection réalisée par l'hôpital, ils suivent une formation d'environ un mois organisée par l'Institut pour l'égalité des femmes et des hommes, institution coordinatrice du projet CPVS au niveau national. Cette formation est divisée en deux parties : une partie commune, dédiée à l'explication des violences sexuelles en général, leurs conséquences, une introduction au droit pénal et au système judiciaire, une présentation des différents services d'aide et d'assistance et des conseils pour la prise en charge de groupes vulnérables; et une partie spécifique pour les infirmiers légistes qui aborde davantage l'aspect pratique de leur fonction. En plus de cette formation de base, les infirmiers légistes ont également la possibilité de suivre des formations continues et des supervisions techniques;
- **Psychologues CPVS** : il est demandé aux psychologues travaillant dans les CPVS d'avoir un diplôme en psychologie clinique et de disposer d'au minimum cinq ans d'expérience. A nouveau, après une sélection réalisée par l'hôpital, les psychologues suivent la partie commune de la formation de base en compagnie des infirmiers légistes, puis une partie spécifique qui aborde davantage les techniques et théories psychologiques qui sont reconnues comme scientifiquement efficaces pour le traitement de violences sexuelles;
- **Inspecteurs des mœurs** : il s'agit de policiers qui ont réussi la formation « inspecteurs des mœurs » de 72 h donnée au sein des Ecoles de police provinciales;
- **Magistrats** : depuis l'entrée en vigueur de la loi du 31 juillet 2020 relative aux dispositions urgentes diverses en matière de justice, tous les magistrats belges doivent suivre une formation relative aux violences sexuelles et intrafamiliales. De plus, l'Institut de Formation Judiciaire (IFJ) organise également une formation dédiée spécifiquement au fonctionnement des CPVS, à laquelle plus de 100 magistrats ont déjà participé;
- En plus de ce personnel de terrain, des fonctions de coordination sont nécessaires étant donné l'importance de la collaboration entre les différents partenaires et avec les services externes au CPVS. Dès lors, pour chaque CPVS, sont désignés un coordinateur au sein de l'hôpital, un médecin-responsable médical, un coordinateur pour la police et un magistrat en charge des dossiers

CPVS. Ces différentes personnes sont notamment responsables de tenir à jour et de diffuser les protocoles spécifiques au CPVS au sein de leur institution et de la communication interne et externe.

### Historique du projet

Les origines législatives du projet relatif aux Centres de Prise en charge sont à trouver au sein de la Convention du Conseil de l'Europe sur la prévention et la lutte contre la violence à l'égard des femmes et la violence domestique (dite « Convention d'Istanbul »). Ratifiée par la Belgique le 14 mars 2016 et entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2016, il s'agit du traité international le plus ambitieux pour prévenir et combattre ces graves violations des droits humains. L'article 25 de la Convention d'Istanbul parle spécifiquement des CPVS : « Les Parties prennent les mesures législatives ou autres nécessaires pour permettre la mise en place de centres d'aide d'urgence pour les victimes de viols et de violences sexuelles, appropriés, facilement accessibles et en nombre suffisant, afin de leur dispenser un examen médical et médico-légal, un soutien lié au traumatisme et des conseils. »

En 2016, à la suite de la ratification de la Convention par la Belgique, la Secrétaire d'Etat à l'Egalité des Chances de l'époque a demandé à l'*International Centre for Reproductive Health* de l'UGent (UGent-ICRH) de réaliser, en collaboration avec l'Institut pour l'égalité des femmes et des hommes, une étude de faisabilité sur les Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles. Cette étude de faisabilité a débouché sur le lancement du projet-pilote et l'ouverture de trois CPVS en novembre 2017, à Gand (UZ Gent), à Bruxelles (CHU Saint-Pierre) et à Liège (CHU de Liège). En 2018 et 2019, ce projet-pilote a été évalué scientifiquement par l'UGent-ICRH. Cette évaluation scientifique s'étant révélée très positive (voir ci-dessous), le projet CPVS est devenu structurel et sa coordination a été confiée à l'Institut pour l'égalité des femmes et des hommes. En 2020, le déploiement national des CPVS et leur financement structurel ont été approuvés par le Conseil des Ministres. C'est ainsi que les CPVS d'Anvers et du Hainaut (Charleroi) ont ouvert leurs portes en novembre 2021, le CPVS de Flandre occidentale (Roulers) en mars 2022 et le CPVS de Louvain en juin 2022. Les Centres de Prise en charge du Limbourg (Genk), de Namur et du Luxembourg (Arlon) sont en cours de lancement et seront ouverts durant la première moitié de l'année 2023. Le but est que chaque victime puisse avoir accès aux soins appropriés à moins d'une heure de route de l'endroit où elle se trouve.

### Avantages des CPVS

Au-delà des avantages inhérents au modèle CPVS qui ont déjà été évoqués ci-dessus (comme une prise en charge en un seul lieu par du personnel formé),

IV Cette nécessité de formation du personnel est mise en évidence par de nombreuses directives internationales et recherches scientifiques. Voir notamment référence 10.

d'autres plus-values ont été mises en avant lors de l'évaluation scientifique réalisée par l'UGent-ICRH pour l'année-pilote, tant par les victimes que les professionnels eux-mêmes. Certaines d'entre elles sont présentées ici. Le **rapport complet de l'évaluation scientifique** est disponible via la référence 12.

Premièrement, le personnel du CPVS souligne l'importance de la prise en charge holistique dispensée par le CPVS. Comme mentionné dans le rapport, « le fait que ces soins multidisciplinaires soient offerts immédiatement et pendant le suivi est également un point positif majeur. Selon le personnel, cela permet non seulement d'aider les victimes plus rapidement, mais aussi d'améliorer la qualité des différents aspects des soins » (p. 73). Les victimes confirment ce point dans les questionnaires et interviews réalisés. La collaboration multidisciplinaire est ainsi au centre même du développement des CPVS.

Deuxièmement, les victimes ont affirmé, dans leur grande majorité (81%), que le CPVS avait joué un rôle dans leur résilience par rapport aux violences sexuelles subies.

Troisièmement, l'accueil et l'audition par la police ont été très bien vécus par l'immense majorité des victimes (90%), ce qui est une grande avancée des CPVS étant donné que la prise en charge par la police est souvent un élément qui peut freiner les victimes dans leurs démarches de recherche d'aide. De plus, les auditions réalisées par les inspecteurs des mœurs au sein des CPVS ont été jugées de meilleure qualité par leurs supérieurs, ce qui s'est reflété dans leur travail quotidien au-delà des CPVS.

Quatrièmement, tant les victimes que le personnel du CPVS ont souligné la qualité de l'aide psychologique apportée au sein des Centres de Prise en charge. Par exemple, après leur première visite chez le psychologue, il a été demandé aux victimes d'évaluer la prise en charge sur une échelle de 0 à 10 : les 112 victimes ayant répondu à cette question étaient très satisfaites de cette prise en charge psychologique (réponse moyenne de 10 sur 10).

Cinquièmement, concernant la prise en charge médico-légale, la qualité des échantillons recueillis au sein des CPVS a été mise en avant par les experts ADN. L'examen médico-légal réalisé dans les Centres de Prise en charge permet notamment de collecter davantage de traces et d'informations que précédemment. Selon le rapport de l'année-pilote, « les experts-e-s légistes des laboratoires ADN concernés ont déclaré que la nouvelle méthode de travail de la feuille de route médico-légale tient compte de toutes les formes possibles de contact physique. Cela offre la possibilité de rechercher un plus grand nombre de pistes qu'avec le Set d'Aggression Sexuelle. Le Set d'Aggression Sexuelle, tout comme la procédure habituelle du parquet, mettrait principalement l'accent sur la recherche de sperme » (p. 228).

Enfin, les magistrats du parquet prônent également la prise en charge par les CPVS, qui permet notamment de diminuer les obstacles au dépôt de plainte et d'avoir une approche davantage axée sur la victime, désormais au centre du processus. Par exemple, cela est mentionné lors d'une interview réalisée avec un magistrat : « Et évidemment aussi l'humanisation de la prise en charge de ces victimes et la prise en charge dans la durée. Je pense que c'est d'ailleurs de nature aussi à lui (la victime) permettre une réflexion et qui aboutit à une plainte. Jamais au départ, elle n'en voulait pas. Donc je pense vraiment que la qualité de la prise en charge de la victime a une grande influence sur l'enquête, enfin sur sa décision de déposer plainte, sur l'enquête (...) » (p. 239).

### Quelques chiffres

Quelques chiffres sont présentés afin d'illustrer l'état de la situation actuelle. Ces données sont issues du rapport annuel rédigé par l'UGent-ICRH<sup>14</sup> et proviennent de la période allant du 25 octobre 2017 au 31 décembre 2021.

#### Caractéristiques des victimes

En tout, les CPVS ont accueilli 4.943 victimes, ce qui correspond à une moyenne de 128 victimes par mois pour les CPVS de Flandre occidentale (Gand), Bruxelles et Liège (figure 2)<sup>V</sup>. 30% des victimes sont mineures. Une augmentation statistiquement significative ( $X^2 = 21,19$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ) du nombre de victimes âgées de moins de 18 ans a été constatée au cours de l'année 2021, ce que nous pouvons peut-être imputer au COVID-19 et aux mesures de confinement qui en ont découlé. 90% des victimes sont de sexe féminin et près de la moitié des victimes sont encore aux études.

39% des victimes se rendent de leur propre initiative au sein d'un CPVS, un nombre en augmentation constante au fil des années (figure 3). 35% des victimes contactent d'abord la police, qui, conformément aux accords avec l'hôpital et le parquet, les conduit au CPVS pour être prises en charge. Enfin, 20% des victimes sont renvoyées au CPVS par d'autres services de santé ou psychosociaux. Nous pouvons raisonnablement penser que ce dernier pourcentage augmentera lorsque les CPVS feront l'objet d'une campagne à plus grand échelle, prévue pour mi-2023.

#### Caractéristiques des violences sexuelles

La majorité des victimes se présente au CPVS dans les 72 heures après les faits, ce qui est évidemment essentiel étant donné que plus le délai entre les violences sexuelles et la prise en charge est court, plus la probabilité de pouvoir récolter des traces lors de l'examen médico-légal est grande (figure 4). Au sein des CPVS, les examens médico-légaux sont pratiqués jusqu'à une semaine après les faits.

V Les CPVS d'Anvers et du Hainaut (Charleroi) n'ayant ouvert leurs portes que fin 2021, il n'est pas encore possible de les prendre en compte dans la plupart des calculs.

Figure 2

Nombre d'admissions par an (tous les CPVS).

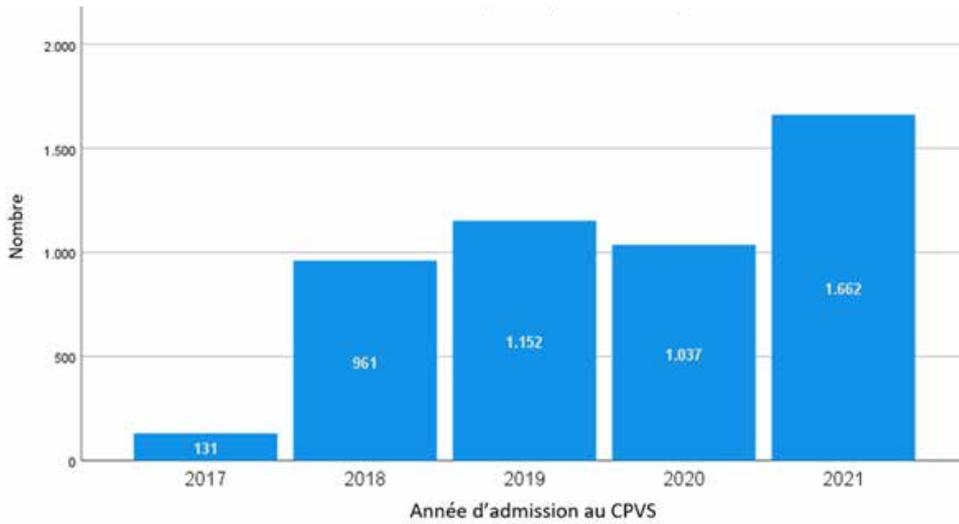


Figure 3

Mode d'admission (tous les CPVS).

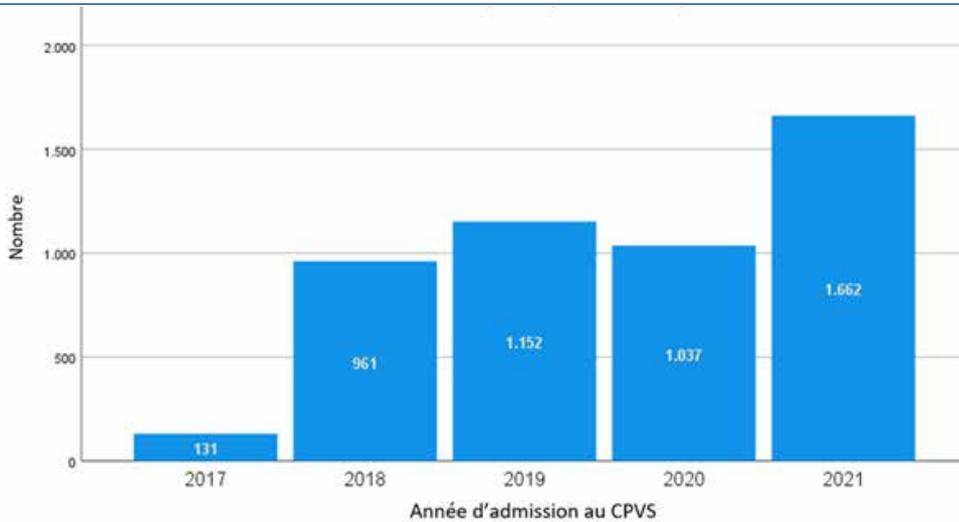
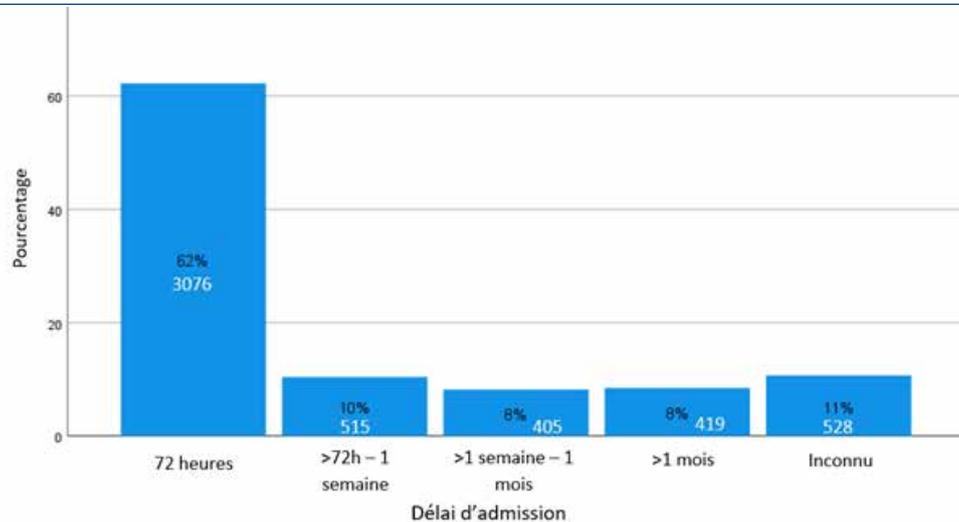


Figure 4

Délai d'admission (tous les CPVS).



La plupart des victimes se présentent au CPVS à la suite d'un viol (ou une tentative de viol) (figure 5), ce qui signifie que le CPVS rencontre bien le public-cible tel qu'énoncé dans la Convention d'Istanbul (voir ci-dessus).

La victime connaissait l'auteur dans 63% des cas (partenaire, ex-partenaire, membre de la famille ou du ménage ou connaissance), ce qui est fidèle aux conclusions de la littérature scientifique (figure 6)<sup>VI</sup>. Cette proportion est encore plus élevée chez les mineurs (72%).

#### Dépôt de plainte

63% (N=3108) des victimes ont décidé de déposer plainte lors de leur première prise en charge au sein

du CPVS. Parmi toutes les victimes qui ont déposé plainte, nous pouvons estimer que le CPVS a pu avoir un impact sur leur décision dans 16% des cas : alors que la victime n'avait pas encore décidé de plainte avant son arrivée au CPVS, elle l'a fait à la suite d'une discussion avec l'infirmier légiste et pendant la gestion du cas. Lorsque la victime ne dépose pas plainte lors de sa première admission, les échantillons prélevés lors de l'examen médico-légal sont conservés, avec son accord, pendant six mois au CPVS (50 ans pour les victimes mineures) et peuvent donc encore être utilisés comme preuves lors d'éventuelles poursuites judiciaires. Ce point est rappelé par l'infirmier légiste lorsqu'il contacte la victime lors de la gestion du cas.

Figure 5

Type de victimisation pour lequel la victime a été admise au CPVS (tous les CPVS).

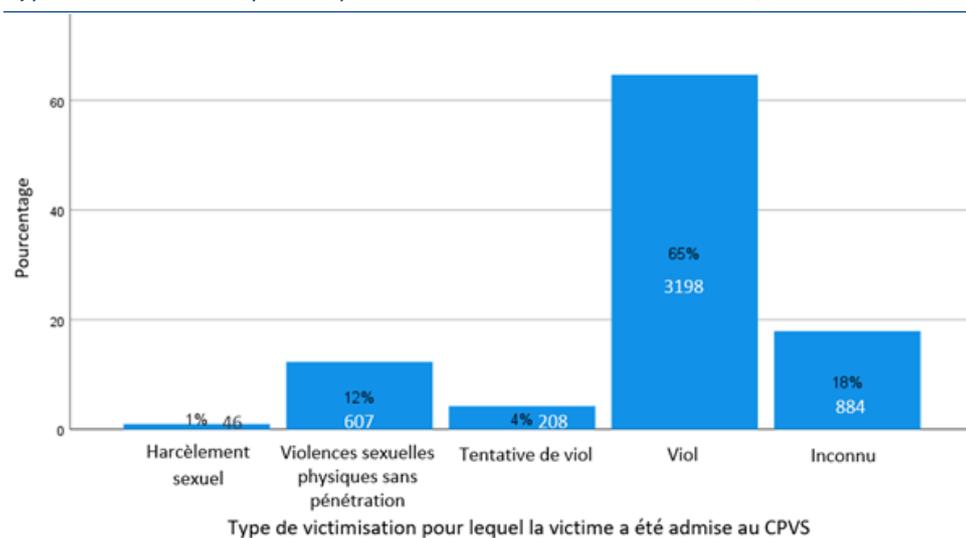
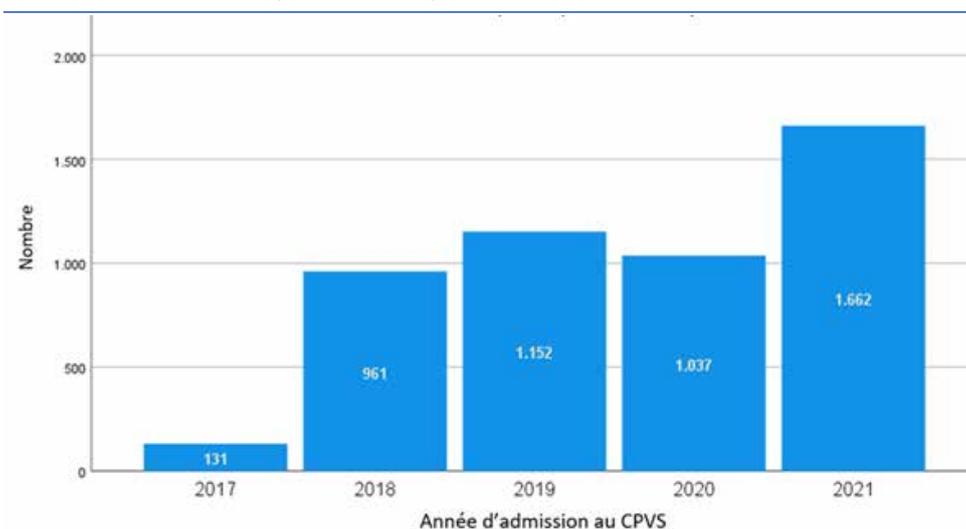


Figure 6

Relation victime-auteur (tous les CPVS).



VI Voir par exemple les références 1, 15, 16.

## CONCLUSION

Les Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles sont une réponse apportée à un problème de société mondial : les violences sexuelles. Comme cet article l'a montré, les CPVS sont une grande avancée, à la fois soulignée par les victimes elles-mêmes et par les professionnels. Basés sur un modèle de prise en charge holistique par du personnel formé en un seul lieu, ils apportent une aide aux victimes qui a été mise en avant par de nombreux articles scientifiques et recommandations internationales.

Cependant, il est évident que les CPVS sont encore un projet jeune, de quelques années à peine et qu'une évolution constante de leur modèle est nécessaire, aussi bien par rapport aux avancées médicales, médico-légales que psychosociales. Ainsi, le modèle national est mis à jour chaque année à la suite de groupes de travail qui réunissent des experts du domaine et des personnes travaillant sur le terrain. De plus, une campagne permettant de faire mieux connaître les CPVS, aussi bien au niveau de la population générale, qu'envers le public-cible de victimes ou les professionnels, doit encore être mise en place. En effet, dans une étude belge à grande échelle, seule la moitié des médecins interrogés (56,1%) connaissait l'existence des CPVS et la plupart d'entre eux pensaient que le but principal des CPVS était uniquement la prise en charge psychologique<sup>3</sup>.

En outre, les CPVS ne sont qu'une réponse parmi d'autres aux violences sexuelles. Leur focus reste une prise en charge en phase aiguë pour les victimes de (tentative de) viol et d'atteinte à l'intégrité sexuelle dans les sept jours précédant l'admission. Dès lors, une plus grande attention et une collaboration renforcée avec les services d'aide et d'assistance existants est nécessaire, afin que les Centres de Prise en charge trouvent leur place dans le paysage et que toutes les victimes de violences sexuelles puissent obtenir l'aide dont elles ont besoin.

Enfin, l'accord du gouvernement fédéral mentionne l'ouverture de 10 CPVS pour 2024. Cependant, le lancement de 4 centres supplémentaires (pour les arrondissements de Hal-Vilvoorde, d'Eupen, du Brabant wallon et de Mons-Tournai) permettrait une prise en charge plus étendue et adaptée (à la fois par rapport à la distance et à la langue) pour toutes les victimes se trouvant sur le territoire. Pour l'instant, aucun budget n'a pu être dégagé à cet effet.

**Conflits d'intérêt : néant.**



**SCANNEZ ce QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 1 point d'accréditation**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la Santé & Organisation Panaméricaine de la Santé. (2012). Comprendre et lutter contre la violence à l'égard des femmes: la violence sexuelle. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/86236> Consulté pour la dernière fois le 19/12/22.
2. Statistiques policières de criminalité, Belgique, 2000-2021 [https://www.stat.policefederale.be/assets/pdf/crimestat/nationaal/rapport\\_2021\\_trim4\\_nat\\_belgique\\_fr.pdf](https://www.stat.policefederale.be/assets/pdf/crimestat/nationaal/rapport_2021_trim4_nat_belgique_fr.pdf) Consultées pour la dernière fois le 19/12/22.
3. Keygnaert I, De Schrijver L, Cismaru Inescu A, Schapansky E, Nobels A, Hahaut B *et al.* (2021). Understanding the Mechanisms, Nature, Magnitude and Impact of Sexual Violence in Belgium. Final Report. Brussels: Belgian Science Policy 2021.
4. McLean SA, Soward AC, Ballina LE, Rossi C, Rotolo S, Wheeler R *et al.* Acute severe pain is a common consequence of sexual assault. *J Pain.* 2012;13(8):736-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.04.008>.
5. McFarlane J, Malecha A, Watson K, Gist J, Batten E, Hall I *et al.* Intimate partner sexual assault against women: frequency, health consequences, and treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):99-108.
6. Basile KC, Clayton HB, Rostad WL, Leemis RW. Sexual Violence Victimization of Youth and Health Risk Behaviors. *Am J Prev Med.* 2020;58(4):570-9. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.11.020>
7. Suprakash C, Ajay K B, P S Murthy, Biswajit J. Psychological Aspects of Rape and Its Consequences. *Psychol Behav Sci Int J.* 2017;2(3):555-86. DOI: 10.19080/PBSIJ.2017.02.555586
8. Peeters L, Vandenberghe A, Hendriks B, Gilles C, Roelens K, Keygnaert I. Current care for victims of sexual violence and future sexual assault care centres in Belgium: the perspective of victims. *BMC Int Health Hum Rights.* 2019;19(1):1-12.
9. Conseil des Femmes Francophones de Belgique. Protocoles de prise en charge des victimes de violences sexuelles à destination des professionnel-le-s de la santé et de la justice, Viols et Violences sexuelles;2014.
10. World Health Organization. Guidelines for medico-legal care of victims of sexual violence. World Health Organization. 2003: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42788> Consulté pour la dernière fois le 19/12/22.
11. Bramsen RH, Elkliit A, Nielsen LH. A Danish model for treating victims of rape and sexual assault: the multidisciplinary public approach. *Journal of Aggression,*

- Maltreatment & Trauma. 2009;18(8):886-905. DOI: 10.1080/10926770903291811.
12. Baert S, Keygnaert I. Rapport d'évaluation du projet-pilote des Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles. Gand: Université de Gand. Département de la Santé publique et des Soins primaires. International Centre for Reproductive Health. 2019.
  13. Organisation mondiale de la Santé. Lutter contre la violence entre partenaires intimes et la violence sexuelle à l'encontre des femmes: recommandations cliniques et politiques. 2013. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/88186/WHO\\_RHR\\_13.10\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/88186/WHO_RHR_13.10_fre.pdf). Consulté pour la dernière fois le 19/12/22.
  14. Fomenko L, Saar B, Keygnaert I. Zorgcentra Na Seksueel Geweld in België: Evolutief Jaarrapport 2021. Gent: Universiteit Gent - ICRH. 2022.
  15. Dartnall E, Jewkes R. Sexual violence against women: the scope of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(1):3-13.
  16. Smith SG, Basile KC, Gilbert LK, Merrick MT, Patel N, Walling M *et al.* National intimate partner and sexual violence survey (NISVS): 2010-2012 state report. 2017.

*Travail reçu le 17 octobre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 2023.*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**S. MOYSE**

Institut pour l'égalité des femmes et des hommes  
Centres de Prise en charge des Violences Sexuelles

Place Victor Horta, 40

1060 Bruxelles

E-mail : [sarah.moyse@iefh.belgique.be](mailto:sarah.moyse@iefh.belgique.be) - [egalite.hommesfemmes@iefh.belgique.be](mailto:egalite.hommesfemmes@iefh.belgique.be)



# Alimentation de l'enfant de moins d'un an, risques et bénéfices

*Infant feeding, risks and benefits*

DE LAET C.

Unité nutrition et métabolisme, Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola,  
Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

L'alimentation des premiers mois doit répondre aux besoins très spécifiques de croissance et de développement du nourrisson, tout en tenant compte de son immaturité physiologique; il est particulièrement vulnérable aux excès comme aux carences. Des facteurs environnementaux, auxquels l'enfant serait exposé à des moments-clé de son développement, peuvent impacter ses réponses adaptatives et avoir ainsi des conséquences à long terme sur sa santé notamment en ce qui concerne les maladies non transmissibles comme l'obésité.

L'alimentation de choix des premiers mois est le lait maternel. L'allaitement maternel exclusif est adéquat sur le plan nutritionnel jusqu'à l'âge de 6 mois chez les enfants en bonne santé dont les mamans sont en bon état nutritionnel. Les bénéfices du lait maternel sont multiples.

Lorsque l'allaitement maternel n'est pas possible, le choix de l'alimentation se fait parmi une variété de préparations pour nourrisson. Même s'il est impossible de produire un lait de composition similaire au lait maternel, des efforts ont été faits pour s'en rapprocher. Les patterns de croissance des enfants nourris au sein ou avec une préparation pour nourrisson diffèrent néanmoins toujours.

Si un allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois est souhaitable, la diversification peut néanmoins être débutée à 17 semaines si le nourrisson en a les compétences neuro-motrices mais pas au-delà de 26 semaines. Certains aliments ou nutriments nécessitent une attention particulière lors de cette transition : allergènes alimentaires, gluten, apports en protéines, énergie et fer. L'introduction d'aliments solides est une période importante d'apprentissage; l'enfant forge ses futures habitudes alimentaires.

Rev Med Brux 2023; 44 : 191-200

Doi : 10.30637/2023.22-041

**Mots-clés :** alimentation infantile, lait maternel, préparations pour nourrissons, aliments complémentaires, maladies non transmissibles.

## ABSTRACT

The diet of the first months of life must meet the very specific growth and development needs of the infant, while considering his physiological immaturity; he is particularly vulnerable to excesses and deficiencies. Environmental factors to which the child is exposed at key moments in his development may impact on his adaptive responses and thus have long-term consequences on his health, particularly regarding non-communicable diseases such as obesity.

The food of choice in the early months is breast milk. Exclusive breastfeeding is nutritionally adequate up to 6 months of age in healthy children whose mothers are in good nutritional status. The benefits of breast milk are multiple.

When breastfeeding is not possible, a variety of infant formulas are available. Although it is impossible to produce a milk with a similar composition to breast milk, efforts have been made to approximate it. However, the growth patterns of breastfed and formula-fed children still differ.

While exclusive breastfeeding until 6 months of age is desirable, complementary foods can be started at 17 weeks if the infant has the neuromotor skills, but not beyond 26 weeks. Different foods and nutrients require special attention during this transition : food allergens, gluten, protein, energy and iron. The introduction of solid foods is an important learning period; the child is developing future eating habits.

Rev Med Brux 2023; 44: 191-200

Doi: 10.30637/2023.22-041

**Key words:** infant feeding, breast milk, infant formula, complementary food, non-communicable diseases

## INTRODUCTION

Les premiers mois de vie constituent une période importante dans le développement physique et neurocognitif de l'enfant. Sa croissance est très rapide ; en moyenne il a triplé son poids de naissance et a grandi de 25 cm à la fin de la première année de vie<sup>1</sup>. A l'âge de 2 ans, le cerveau de l'enfant représente 80 % de celui de l'adulte<sup>2</sup>. L'alimentation doit répondre aux besoins très spécifiques du nourrisson tout en tenant compte de son immaturité physiologique ; il est particulièrement vulnérable tant aux excès qu'aux carences.

Depuis plus de 20 ans, un intérêt particulier a été porté aux 1000 premiers jours de vie, de la conception à la fin de la deuxième année de vie. Pendant cette période, l'enfant est très sensible au milieu dans lequel il grandit et cela peut influencer durablement son développement. Dans la théorie de la programmation métabolique précoce de la santé à long terme et des maladies (*early metabolic programming of long term health and disease*), des facteurs environnementaux, auxquels l'enfant serait exposé à des moments-clé de son développement, impacteraient ses réponses adaptatives métaboliques et endocriniennes, influenceraient sa cytogénèse et son organogénèse par l'intermédiaire de modifications épigénétiques ; ils pourraient avoir des conséquences à long terme sur sa santé notamment en ce qui concerne les maladies non transmissibles telles que l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires<sup>3-5</sup>.

Cette revue a pour but de faire une synthèse des recommandations publiées sur l'alimentation de l'enfant de moins d'un an, en s'attachant à ses bénéfices et ses risques potentiels pour la santé à plus long terme. Elle s'appuie sur les derniers articles de positionnement de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de la Société européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN). Elle a été complétée par une revue de la littérature récente effectuée dans les bases de données *Pubmed* et *Cochrane*. Une préférence a été donnée aux publications de ces 10 dernières années, conduites dans des pays aux revenus socioéconomiques élevés. En complément de cette recherche, des sources additionnelles ont été trouvées via les références citées dans certains articles consultés.

## ALIMENTATION LACTÉE DES PREMIERS MOIS

### Le lait maternel

Le lait maternel (LM) est le plus adapté au jeune enfant ; il est unanimement recommandé par les sociétés scientifiques. En 2001, l'OMS préconisait un allaitement maternel (ALM) exclusif pendant les 6 premiers mois de vie et de le poursuivre jusqu'à 2 ans après diversification alimentaire. Le rapport souligne toutefois qu'un allaitement de 6 mois peut conduire à un déficit en fer chez les enfants plus susceptibles<sup>6</sup>. Il s'agit d'une recommandation de santé publique

visant toutes les populations. L'Académie américaine de Pédiatrie s'aligne sur l'OMS ; elle précise toutefois que l'allaitement doit être poursuivi jusqu'à l'âge de 1 an ou plus, selon les désirs de la mère et de l'enfant<sup>7</sup>. L'ESPGHAN se montre plus nuancée ; leur comité-nutrition conclut qu'un ALM exclusif de 6 mois est souhaitable mais qu'un allaitement partiel ou de plus courte durée est aussi appréciable. La poursuite de l'ALM après l'introduction d'aliments solides est vivement encouragée<sup>8</sup>.

En 2019, l'*European Food Safety Authority* (EFSA) conclut que l'ALM exclusif jusqu'à 6 mois est adéquat sur le plan nutritionnel pour la majorité des enfants en bonne santé, nés à terme de mère en bonne santé et en bon état nutritionnel<sup>9</sup>.

Le LM contient non seulement tous les nutriments nécessaires à la croissance du jeune enfant mais il fournit également une série de composants bioactifs qui contribuent à son développement : hormones, facteurs de croissance et agents immunologiques<sup>10</sup>. A la différence des formules pour nourrisson, la composition du LM varie. Elle est propre à chaque mère allaitante, influencée par ses facteurs génétiques, son environnement et son mode de vie, y compris son alimentation. Elle sera différente si l'enfant est né à terme ou prématurément (plus riche en acides gras polyinsaturés à longues chaînes, LCPUFA)<sup>11</sup> et varie selon le sexe de l'enfant<sup>12,13</sup>. Elle est dynamique afin de répondre au mieux aux besoins physiologiques du nourrisson ; elle change au cours de la tétée et de la journée<sup>14</sup> et évolue tout au long de la période de lactation.

La composition du LM est bien décrite<sup>11,15,16</sup>. Différents constituants, d'importance particulière dans le développement de l'enfant, seront revus ci-dessous ; seul le lait de mère ayant accouché à terme sera envisagé.

La concentration en protéines du LM est faible ; son profil d'acides aminés et son coefficient d'absorption sont excellents<sup>11</sup>. Le taux est peu ou pas influencé par l'alimentation maternelle<sup>16</sup>.

Les lipides représentent 50 % de l'énergie totale apportée par le LM ; la teneur est plus élevée dans le lait mature que dans le colostrum (sécrétion des 3 premiers jours). A la différence du lait de vache, le lait maternel est riche en cholestérol, indispensable aux structures membranaires et au développement du système nerveux. Il contient également davantage de LCPUFA dont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (ARA) impliqués dans la différenciation des cellules du système nerveux central et dans le développement des synapses<sup>17</sup>. La synthèse de l'ARA et du DHA à partir de leurs précurseurs omega-6 et omega-3 (acide linoléique et acide alpha-linolénique respectivement) est limitée par l'immaturité du système enzymatique du nouveau-né. La majorité des études indiquent un lien direct entre la composition du lait maternel et l'alimentation de la mère<sup>18</sup>. Une supplémentation en huile de poisson pendant la grossesse et la lactation améliore le taux de DHA dans le LM<sup>19,20</sup>. De même, la consommation

maternelle de poisson est fortement associée à une teneur élevée de DHA dans le LM<sup>21</sup>. Par contre, le LM de mères végétariennes ou végétaliennes non supplémentées en LCPUFA, a une teneur faible en DHA<sup>22</sup>.

La concentration en minéraux du lait maternel ne semble pas être affectée par l'alimentation de la mère<sup>21,23</sup>. Les études ont montré qu'un statut en fer bas chez la mère n'influait pas la concentration en fer du LM sauf en cas d'anémie sévère<sup>24</sup>. Le fer est présent en quantité moindre dans le lait maternel que dans les formules pour nourrisson mais sa biodisponibilité est nettement supérieure<sup>11</sup>.

Lorsque l'alimentation de la mère répond aux besoins de la femme allaitante<sup>25</sup>, le lait maternel contient des quantités adéquates de vitamines à l'exception de la vitamine D et de la vitamine K<sup>18</sup>. De très petites quantités de vitamine K sont transférées pendant la vie fœtale expliquant les taux bas de vitamine K du nouveau-né. Une supplémentation est donc requise à la naissance<sup>22</sup>.

Karcz *et al.* ont montré que les mères allaitantes végétariennes et végétaliennes produisent un lait de qualité comparable à celui des mères omnivores si elles bénéficient des suppléments nécessaires pour couvrir leurs besoins<sup>27</sup>. Dans son avis du mois d'avril 2021, le CSS préconise que les femmes allaitantes végétariennes reçoivent des compléments alimentaires contenant de la vitamine B12, de la vitamine D, du fer, du zinc et du folate. L'adéquation des apports en calcium, LCPUFA et DHA doit être vérifiée individuellement et corrigée au besoin. Quoique le mode alimentaire végétalien soit déconseillé pendant l'allaitement, les mères qui l'adopteraient doivent avoir un encadrement strict, assuré par des professionnels de la santé avertis<sup>28</sup>.

De nombreux médicaments peuvent passer dans le lait maternel ; toute médication prescrite à une femme allaitante devra faire l'objet d'une vérification de risque pour l'enfant nourri au sein<sup>8</sup>.

Les oligosaccharides complexes (HMO) et le microbiote du LM sont les principaux composants qui vont influencer le développement du microbiote intestinal, un écosystème complexe dont nous découvrons peu à peu les fonctions. Il est impliqué dans diverses réactions métaboliques et pourrait jouer un rôle important au niveau immunitaire<sup>29,30</sup>. Si des études récentes tendent à démontrer que l'acquisition du microbiote débute pendant la vie fœtale, ceci reste toutefois controversé<sup>31</sup>. Le développement du microbiote intestinal se déroule en 3 phases ; à l'âge de 30 mois, il a atteint un état stable qui se maintiendra par la suite<sup>32</sup>. Différents facteurs vont l'influencer dont la naissance par voie vaginale ou par césarienne, la génétique de l'individu, des facteurs environnementaux et l'alimentation<sup>31</sup>.

Les HMO représentent en quantité le 3<sup>e</sup> composant le plus important du LM<sup>33</sup> ; plus de 100 ont été décrits à ce jour<sup>34</sup>. Outre leur rôle prébiotique dans la croissance des bifidobactéries, ils inhibent l'adhésion à la muqueuse intestinale de différentes bactéries pathogènes, modulent les réponses immunitaires et favo-

risent la production d'acides gras à chaînes courtes<sup>35-38</sup>. Ils sont constitués de lactose auquel s'ajoutent différents monosaccharides. La fucosylation des HMO est sous contrôle génétique (*FUT-2*, *FUT-3*). Les femmes n'exprimant pas la *α1-2 fucosyltransferase* (polymorphisme *FUT 2*) ne produisent pas de 2'fucosyllactose (2'FL) ou de lacto-N-fucopentaose 1 (LNFP1) et sont dites non sécrétantes (20% des femmes Caucasiennes)<sup>39</sup>. Les mères sécrétantes produisent davantage d'HMO, en quantité et en variété, que les mères non sécrétantes. Le nombre de bactéries est moindre chez les enfants allaités par des mères non sécrétantes<sup>40</sup>. Les saisons, le lieu de résidence, la parité, le stade de la lactation sont d'autres paramètres influençant la sécrétion de certains HMO<sup>36</sup>.

Les enfants allaités au sein reçoivent de 10<sup>4</sup> à 10<sup>6</sup> bactéries par jour. Les Firmicutes et Protéobactéries sont les phyla bactériens dominants (Lactobacilles, Streptocoques, Pseudomonas, Staphylocoques) ; des Bifidobactéries sont également présentes<sup>31,41,42</sup>. Elles proviendraient du tube digestif maternel via le cycle entéro-mammaire, de la région mammaire et de la cavité buccale de l'enfant<sup>38</sup>. Leur concentration évolue peu pendant la durée de la lactation<sup>43</sup>.

### Préparations pour nourrisson

Le Comité fédéral de l'Allaitement maternel<sup>45</sup> soutenu par le Plan fédéral Nutrition Santé promeut un ALM exclusif les 6 premiers mois de la vie en Belgique. Toutefois, les résultats montrent que si 82 % l'initie à la maternité seuls 12 % des nourrissons étaient encore allaités à l'âge de 6 mois en Wallonie en 2015<sup>46</sup>.

La décision d'allaiter est personnelle et dépend de multiples facteurs<sup>47</sup>. Lorsque l'ALM n'est pas possible ou qu'il doit être interrompu, le choix de l'alimentation se fait parmi une variété de préparations pour nourrisson (PN). Même s'il est impossible de produire un lait de composition similaire au LM, des efforts ont été faits pour s'en rapprocher et permettre aux enfants nourris avec une PN d'avoir une croissance et un développement normal. Des directives européennes définissent la composition à laquelle ces préparations doivent obligatoirement répondre ; elles sont mises à jour régulièrement. La dernière, 2016/127, prévoit entre autres l'ajout obligatoire de DHA<sup>48</sup>. Si la majorité des PN sont élaborées à partir de lait de vache, d'autres le sont à partir de lait de chèvre, de protéines de soja (nourrissons de plus de 6 mois) ou de riz.

Une meilleure connaissance des composants bioactifs du lait maternel, notamment leur influence dans le développement du microbiote intestinal a ouvert de nouvelles perspectives d'intervention pour l'industrie des laits infantiles<sup>49</sup>. Les bifidobactéries ne sont pas dominantes dans la flore intestinale des enfants nourris par une PN sans pro- ou prébiotique<sup>50,51</sup>. Pour y remédier, l'industrie propose l'ajout de probiotiques, prébiotiques ou postbiotiques, seuls ou en association. L'ajout de bifidobactéries dans les PN peut moduler l'apparition précoce de bactéries spécifiques dans la flore intestinale mais

ne semble pas avoir d'effet à long terme<sup>52</sup>. L'ajout de prébiotiques, comme les galacto-oligosaccharides et les fructo-oligosaccharides, favorise la croissance de souches bactériennes déjà présentes dans le tube digestif<sup>53-55</sup>. Depuis peu, certaines PN sont enrichies en HMO de synthèse. Les études ont montré que l'ajout de 2'FL et de LNnT permettait d'atteindre, à 3 mois, un microbiote intestinal, où les bifidobactéries sont majoritaires et donc plus proche de celui de l'enfant allaité<sup>56,57</sup>.

La croissance des enfants diffère s'ils sont nourris au sein ou avec une PN. Au cours du premier trimestre, la prise de poids est supérieure chez les enfants nourris exclusivement au LM; elle ralentit par la suite jusqu'à la fin de la première année de vie avec un rattrapage en fin de 2<sup>e</sup>me année<sup>11,58,59</sup>. Les courbes de croissance (0 à 24 mois) de l'OMS (2006) ont été élaborées à partir d'enfants bénéficiant d'un ALM exclusif de 6 mois, considérés comme le modèle normatif de croissance et de développement<sup>60</sup>.

Un gain pondéral rapide pendant la première année a été reconnu comme facteur prédictif de surcharge pondérale pendant l'enfance<sup>61-63</sup>. Dans la cohorte canadienne prospective CHILd, Azad *et al.* ont montré que l'ALM est inversement associé au gain pondéral et à l'IMC (indice de masse corporelle) de l'enfant à 1 an. Cette relation est proportionnelle à la durée de l'ALM; elle s'atténue si le lait maternel est donné au biberon (réduirait sa bioactivité et le biberon limiterait l'autorégulation de l'appétit). L'arrêt de l'allaitement maternel avant l'âge de 6 mois multiplie par 2 le risque de prise de poids rapide pendant la première année<sup>64</sup>. Le gain pondéral plus rapide des enfants nourris par PN serait médié par une augmentation de la sécrétion d'insuline et d'IGF1<sup>65,66</sup>. La quantité et la qualité des protéines du lait (acides aminés insulino-libérateurs) pourraient influencer la sécrétion IGF-1<sup>67</sup>; ceci a toutefois été infirmé par Putet *et al.*<sup>68</sup>. L'étude prospective multicentrique CHOP a comparé des enfants recevant des préparations à teneur protéique différente avec un groupe contrôle d'enfants allaités minimum 3 mois. A l'âge de 6 ans, la prévalence de l'obésité était 2,6 fois plus importante chez les enfants (48% de la cohorte initiale) qui avaient reçu la préparation contenant davantage de protéines (teneur 2 fois plus élevée que les PN répondant à la législation actuelle); l'effet était plus marqué chez les enfants dont l'IMC était plus élevé, suggérant une interaction entre génétique et facteurs métaboliques<sup>69</sup>. Plus récemment, Sepulveda-Valbuena *et al.* ont étudié la croissance de 0 à 18 mois chez des enfants nourris au sein ou avec une PN (PN standard ou PN enrichie en substances bioactives, lait plus proche des PN actuellement disponibles). Les auteurs constatent que pendant les 6 premiers mois, les enfants allaités ont un pattern de croissance différent des enfants recevant une PN (taille plus élevée), quelle que soit la formule. Les enfants recevant une PN enrichie ont un périmètre crânien plus élevé que le groupe recevant une formule standard<sup>70</sup>.

## DIVERSIFICATION ALIMENTAIRE

L'ESPGHAN et l'EFSA définissent la diversification alimentaire comme l'introduction d'aliments solides ou liquides, autres que le lait (LM et PN)<sup>9,71</sup>. Elle est nécessaire à la fois pour des raisons nutritionnelles mais aussi développementales. Cette période de transition est importante; elle peut influencer à long terme le comportement alimentaire de l'enfant. L'âge idéal auquel il est recommandé de diversifier l'alimentation du nourrisson n'est pas clairement défini; il est intimement lié aux recommandations d'ALM exclusif.

L'ESPGHAN recommande de ne pas diversifier l'alimentation avant l'âge de 17 semaines (4 mois révolus) et pas au-delà de 26 semaines (6 mois révolus)<sup>71</sup>.

Les fonctions digestives et rénales ont atteint un degré suffisant de maturité à l'âge de 4 mois pour métaboliser des aliments autres que le lait. Les compétences neurologiques permettant d'accepter un aliment à la cuillère et de le déglutir apparaissent entre 4 et 6 mois<sup>9</sup>.

Dans une revue systématique, Verga *et al.* ont étudié l'effet de l'âge de la diversification alimentaire (4, 4-6 mois ou 6 mois) sur le statut en fer, la croissance et l'IMC à 1 an et 3 ans. Ils concluent qu'il n'y a aucune différence significative, que l'enfant soit nourri au sein ou avec une PN mais les auteurs rappellent, néanmoins, que les LM et PN sont nutritionnellement adéquats jusqu'à l'âge de 6 mois chez les enfants en bonne santé dans les pays à revenus économiques élevés<sup>72</sup>.

Dans une étude réalisée dans 5 pays européens, les auteurs constatent que les aliments solides sont introduits significativement plus tôt chez les enfants recevant une PN que s'ils sont allaités au sein (19 semaines versus 21 semaines); ils notent également une grande variabilité d'un pays à l'autre de l'âge de la diversification<sup>73</sup>.

### Aliments ou nutriments nécessitant une attention particulière

Différentes observations ont conduit à l'hypothèse qu'il existait une fenêtre pendant laquelle l'exposition à certains allergènes alimentaires facilitait leur tolérance ultérieure. L'étude *Enquiring About Tolerance* a montré l'innocuité de l'introduction précoce (4 mois versus 6 mois) de 6 allergènes fréquents dans l'alimentation d'enfants allaités, non à risque d'allergie<sup>74</sup>. Dans une revue systématique, Ierodakonou *et al.* ont conclu, avec une certitude modérée, que l'introduction de l'œuf entre 4 et 6 mois réduisait le risque d'allergie tant dans des populations à haut que faible risque d'allergie<sup>75</sup>. De même, l'introduction de l'arachide entre 4 et 11 mois réduit le risque d'allergie ultérieure<sup>76</sup>. En 2020, les recommandations nord-américaines stipulaient d'introduire ces allergènes autour de 6 mois mais pas avant 4 mois<sup>77</sup>.

Sur base de 2 études randomisées contrôlées<sup>78,79</sup>, l'ESPGHAN recommande actuellement d'introduire le gluten entre 4 et 12 mois. Le LM, avant ou au moment de l'introduction, n'a pas d'effet sur la prévention de

la maladie cœliaque; il est par contre recommandé d'éviter des quantités trop importantes de gluten, sans que cette quantité ne soit toutefois définie<sup>80</sup>.

L'apport lipidique doit être suffisant; les besoins de l'enfant restent importants tout au long de la première année de vie<sup>25</sup>. Ils peuvent ne plus être couverts lorsqu'un repas solide, le plus souvent constitué de légumes, remplace un repas lacté, ce qui exposerait le nourrisson à un déficit énergétique. Les ingestas de DHA tendent à diminuer lorsque les quantités de LM et de PN enrichies diminuent. Les aliments qui en contiennent doivent être favorisés comme les poissons gras ou les œufs<sup>71</sup>.

Dans une revue systématique réalisée dans le cadre de la 5<sup>e</sup> révision des Recommandations nordiques de Nutrition, Hörnell *et al.* concluent qu'une consommation plus importante de protéines par le jeune enfant est associée à une augmentation de la croissance et à un IMC plus élevé dans l'enfance, particulièrement quand l'apport de protéines à 12 mois représente de 15 à 20 % de l'énergie totale<sup>81</sup>. Les protéines d'origine animale, particulièrement les produits laitiers, auraient un effet plus marqué sur la croissance et l'adiposité que les protéines d'origine végétale. Dans une large étude prospective anglaise, les enfants consommant quotidiennement plus de 600 ml de lait de vache entier (LV) à 8 mois ont un poids et une taille plus élevés qu'un groupe d'enfants allaités au sein; cette différence se maintient à l'âge de 10 ans<sup>82</sup>. L'ESPGHAN recommande que l'apport en protéines ne dépasse pas 15 % de l'énergie totale journalière<sup>71</sup>.

À l'âge de 6 mois, les réserves en fer de l'enfant sont basses et ses besoins sont importants<sup>25</sup>. Le fer hémique, contenu dans la viande, est mieux utilisé que le fer non hémique dont l'absorption est influencée par différents facteurs: le LM, les protéines de viande, l'acide ascorbique l'améliorent tandis que les phytates, les tannins, les fibres alimentaires et le lait de vache la réduisent<sup>83</sup>. Les enfants buvant de grands volumes de LV sont plus à risque de développer une anémie par carence en fer<sup>84</sup>, une raison supplémentaire expliquant pourquoi le lait de vache n'a pas sa place dans l'alimentation de l'enfant de moins de 1 an. Une consommation importante d'aliments riches en fer peu absorbé (ex. céréales enrichies) pourrait avoir un effet délétère sur le microbiote intestinal<sup>85</sup>.

Si la famille souhaite diversifier l'alimentation de l'enfant sous un mode végétarien ou végétalien (déconseillé par le CSS chez l'enfant en bas âge), ceci doit être fait sous contrôle médical (croissance staturo-pondérale, développement psychomoteur, biologies sanguines) et diététique strict. Une attention particulière doit être apportée à la vitamine B12, la vitamine D, au fer, zinc, DHA, aux protéines, à l'iode, au calcium et à l'énergie, tant en termes d'apports que de provenance<sup>28,71</sup>; en effet celle-ci peut être inadéquate ou source de contamination (ex. algues et arsenic)<sup>28</sup>.

### Période d'apprentissage

Lors de la diversification alimentaire, le nourrisson découvre différents saveurs et textures; il développe

ses préférences et installe des habitudes alimentaires qui vont se maintenir tout au long de sa vie<sup>86</sup>.

L'enfant naît avec une préférence pour le sucré alors qu'il a un dégoût pour l'amer. Cette prédisposition va évoluer au fil de ses expériences. Selon que l'enfant soit exposé ou non, cette préférence se maintient ou s'atténue<sup>87</sup>. De même, une exposition précoce au sel oriente par la suite vers des aliments plus salés<sup>88</sup>. L'ESPGHAN déconseille d'ajouter du sucre et du sel dans les aliments du nourrisson ou de lui donner des jus ou boissons sucrées<sup>71</sup>.

Les enfants, nés de mères qui consomment des fruits et des légumes, les mangent plus facilement<sup>89</sup>. Néanmoins quelle qu'ait été l'exposition antérieure, la présentation répétée d'un aliment est nécessaire pour qu'il soit apprécié ultérieurement. Un aliment amer nécessite 10 à 30 présentations avant d'être accepté par l'enfant<sup>90,91</sup>. Offrir une plus grande variété de légumes à la diversification conduit à une plus grande consommation à l'âge de 6 ans<sup>86,90</sup>. L'interaction entre l'enfant et l'adulte pendant le repas influence également cet apprentissage.

Classiquement, les premiers repas sont introduits à la cuillère sous forme de purées. Entre 5 et 7 mois, l'enfant a les compétences neuro-motrices pour accepter des *finger foods* (aliments portés à la bouche par la main); il apprend peu à peu à se nourrir seul<sup>9</sup>. Entre 9 et 10 mois, il commence à manger des aliments écrasés. Retarder l'introduction des petits morceaux augmente le risque de difficultés alimentaires ultérieures, notamment une consommation moindre de fruits et légumes<sup>92</sup>. La diversification menée par l'enfant (*baby-led weaning*), a gagné en popularité ces dernières années. Dans cette nouvelle approche, l'enfant se nourrit, seul à la main, sous contrôle de l'adulte (risque de fausse déglutition). Cela lui permettrait de mieux réguler ses apports alimentaires et il a été suggéré que cela contribuerait à réduire la surcharge pondérale<sup>93</sup>. D'Auria *et al.* concluent dans leur revue systématique que la diversification menée par l'enfant soulève encore beaucoup de questions comme la couverture du besoin en énergie, lipides et fer<sup>94</sup>.

Apprendre à reconnaître les signes de faim et de satiété du nourrisson et les respecter permet à l'enfant d'apprendre à autoréguler ses apports en fonction de ses besoins. La *Responsive feeding* fait partie des mesures préventives potentielles de la surcharge pondérale<sup>95</sup>.

## BÉNÉFICES ET RISQUES À COURT ET LONG TERMES

Les besoins nutritionnels sont très spécifiques pendant la première année de vie, ce qui rend le nourrisson particulièrement vulnérable aux excès comme aux carences. Plus la diète est exempte d'aliments, plus le risque de déficit nutritionnel augmente. Les modes alimentaires végétarien et végétalien en sont des exemples; ils ont été exposés plus haut (Lait maternel; Aliments ou nutriments nécessitant une attention particulière).

En début de vie, l'enfant ne consomme que du LM ou une PN. Après la diversification alimentaire, le lait reste l'aliment de base et ce pendant toute la première année. Le choix du lait revêt donc une importance capitale pour la santé du nourrisson. Si les bénéfices du LM ont été largement étudiés, la littérature s'attache moins à la diversification alimentaire. Ces 2 aspects de l'alimentation du nourrisson seront abordés ci-dessous sans revenir sur la prévention des allergies alimentaires et de la maladie coéliqua développée ci-dessus.

L'ALM a un impact sur la mortalité infantile principalement dans les pays à revenus économiques faibles. Toutefois dans les pays à revenus économiques élevés, l'allaitement est associé à une réduction de 36 % du syndrome de mort subite du nourrisson<sup>96</sup>. Les publications récentes recommandent toujours l'ALM comme mesure préventive de ce syndrome<sup>97</sup>.

La prévention des infections est un des bénéfices les plus importants du LM. Les méta-analyses réalisées par l'Agence américaine pour la recherche et la qualité en soin de santé<sup>98</sup> et par l'Institut néerlandais pour la Nutrition et la Santé<sup>99</sup> montrent que l'ALM réduit le risque de gastroentérites aiguës et d'otites moyennes dans les pays à revenus économiques élevés. Ceci a été confirmé dans la vaste revue et méta-analyse de Victoria *et al.*<sup>96</sup>. La protection contre les otites moyennes ne concerne que les enfants de moins de 2 ans<sup>96,100</sup>. L'introduction avant l'âge de 6 mois d'aliments solides en complément de l'ALM, n'augmente pas le risque infectieux à l'exception des infections des voies aériennes supérieures<sup>74,101</sup>.

Il n'y a pas d'évidence claire en ce qui concerne la protection de l'ALM vis-à-vis des manifestations allergiques, que ce soit l'eczéma ou les allergies alimentaires<sup>102</sup>. Le consensus des sociétés nord-américaines de 2021 sur l'approche préventive des allergies alimentaires va dans le même sens<sup>77</sup>. Victoria *et al.* ont étudié 16 études sur l'asthme et n'ont pas observé de résultat significatif<sup>96</sup>. Une méta-analyse récente montre toutefois un effet de l'ALM sur une réduction des épisodes de *wheezing* chez les enfants à risque (atopie familiale); cet effet est plus marqué pendant les 6 premiers mois de vie et pour un allaitement de longue durée<sup>103</sup>.

L'obésité pédiatrique est un réel problème de santé publique; l'enfant en surcharge pondérale a un risque accru de syndrome métabolique et de maladies cardio-vasculaires dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte si l'obésité persiste<sup>104</sup>. Une méta-analyse de 11 études jugées de haute qualité a montré que l'ALM permettait de réduire le risque de surpoids et d'obésité de 13 %<sup>105</sup>. Patro-Golab *et al.* observent qu'un ALM de plus courte durée est associé à un gain pondéral plus rapide pendant la première année de vie<sup>106</sup>. Le risque de surcharge pondérale associé à un âge plus précoce de la diversification est controversé. Aucune étude ne démontre un effet protecteur si la diversification se fait à 6 mois plutôt qu'entre 4 à 6 mois<sup>107</sup>. Une consommation excessive d'aliments denses en énergie conduit également à une prise de poids excessive pendant la première année de vie et est associée à un risque d'obésité 2 à 3 fois supérieur pendant l'enfance<sup>61-62</sup>. Le rôle éventuel joué par un apport de protéines élevé a été discuté plus haut.

Dans leur mise à jour de 2019, Horta *et al.* montraient une réduction de 33 % du risque de diabète de type 2 chez l'individu qui avait été allaité<sup>108</sup>. Ces résultats vont, assez logiquement, dans le même sens que ceux observés pour la surcharge pondérale.

Horta *et al.* ont étudié l'effet du LM sur la tension artérielle; ils notent que la tension artérielle systolique est plus faible chez les personnes, allaitées dans l'enfance mais que cette observation disparaît dans les études portant sur des populations plus vastes. Il n'y a pas d'effet sur la tension artérielle diastolique<sup>105</sup>. Un apport plus important de PUFA oméga-3 semble n'avoir aucun effet sur la tension artérielle dans l'enfance<sup>109</sup>.

Horta *et al.* n'observent pas de lien entre ALM et le cholestérol sanguin ce qui infirme les résultats publiés précédemment par la même équipe<sup>105</sup>.

L'effet bénéfique de l'ALM sur les performances intellectuelles reste clairement établi. L'allaitement maternel permet un gain de 3,44 points de quotient intellectuel (QI), cette amélioration se maintient après ajustement pour le QI maternel<sup>96</sup>. La durée de l'allaitement a un effet à long terme comme en témoigne une étude portant sur des adultes de 67,9 ans<sup>110</sup>. Toute carence peut impacter le développement cognitif de l'enfant, en particulier une carence en fer et LCPUFA<sup>71</sup>.

## CONCLUSION

Les enjeux de l'alimentation du nourrisson sont multiples. Elle doit permettre une croissance et un développement optimal et elle jette les bases des habitudes alimentaires de l'enfant pour la vie. Le choix des aliments, le moment de les introduire et la manière de les donner peut influencer la santé de l'enfant à court mais aussi à long terme.

L'ALM est l'aliment de choix pour le nouveau-né; ses bénéfices sont reconnus. Le LM est nutritionnellement adéquat jusqu'à l'âge de 6 mois chez les enfants en bonne santé dans les pays à revenus économiques élevés. La diversification peut toutefois être débutée à 17 semaines si le nourrisson en a les compétences mais pas au-delà de 26 semaines. La qualité et la quantité des aliments proposés sont importantes; elles peuvent orienter les choix alimentaires ultérieurs et augmenter le risque de maladies non transmissibles comme la surcharge pondérale.

**Conflits d'intérêt :** Le Dr C. De Laet a été auteur d'articles subventionnés pour Newsletter Nestlé (2021) et oratrice (congrès) pour Nutricia (2017-2022).

**Remerciements :** Je remercie toute l'équipe nutrition de l'HUDERF pour leur travail au quotidien et particulièrement Aurélie Empain et Sylviane Podlubnai pour leur relecture attentive de cet article.



SCANNEZ ce QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 1 point d'accréditation

## BIBLIOGRAPHIE

1. Van den Broeck, Willie D, Younger N. The World Health Organization child growth standards: expected implications for clinical and epidemiological research. *Eur J Pediatr.* 2009;168:247-51.
2. Lenroot R, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:718-29.
3. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and pattern of disease. *Science.* 2004;305:1733-6.
4. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93:12-18.
5. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M *et al.* Nutrition during pregnancy, lactation, and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the Early Nutrition Project recommendations. *Ann Nutr Metab.* 2019;74:93-106.
6. World Health Organization (consulté le 12/4/2022) Breastfeeding 2001 (internet): [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67219/WHO\\_NHD\\_01.09.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67219/WHO_NHD_01.09.pdf)
7. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of Human Milk. *Pediatrics.* 2012;129:e827-41.
8. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF *et al.* Breast-feeding. A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:112-25.
9. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK, Maciuk A *et al.* Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J.* 2019;17(9):e05780.
10. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Sem.Fetal Neonat.Med.* 2016;21:400-5.
11. Turck D, Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie. Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de la mère. *Arch Pediatr.* 2005;12:S145-65.
12. Powe CE, Knott CD, N Conklin-Brittain. Infant sex predicts breast milk energy content. *Am J Hum Biol.* 2010;22:50-4.
13. Galante L, Milan AM, Reynolds CM, Smith DC, Vickers MH, Pundir S. Sex-specific human milk composition: the role of infant sex in determining early life nutrition. *Nutrients.* 2018;10:1194.
14. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, van Goudoever JB *et al.* Circadian variation in human milk composition, a systematic review. *Nutrients.* 2020;12:2328-44.
15. Tackoen M. Breast milk: its nutritional composition and functional properties. *Rev Med Brux.* 2012;33:309-17.
16. Kim SY, Yi DY Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:301-9.
17. Basak S, Mallick R, Banerjee A, Pathak S, Duttaroy AKI. Maternal Supply of both arachidonic and docosahexaenoic acids is required for optimal neurodevelopment. *Nutrients.* 2021;13:2061.
18. Verduci E, Gianni ML, Vizzari G, Vizzuso G, Cerasani J, Moscz F *et al.* The triad Mother-Breast Milk-Infant as predictor of future health: a narrative review. *Nutrients.* 2021;1:486-91.
19. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:352-7.
20. Smit EN, Koopmann M, Boersma ER, Muskiet FA. Effect of supplementation of arachidonic acid (AA) or a combination of AA plus docosahexaenoic acid on breastmilk fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;62(6):335-40.
21. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostini C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:642-62.
22. Martin CR, Ling PL, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients.* 2016;8:279.
23. Domellöf M, Lönnerdal, Dewey KG, Cohen RJ, Hernell O. Iron, Zinc and copper concentrations in breast milk are

- independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:111-15.
24. Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Markova A, Markova V, Michaelsen KF *et al.* Iron concentration in breast milk normalised within one week of a single high-dose infusion of iron isomaltoide in randomised controlled trial. *Acta Paediatr.* 2017;106:256-60.
  25. Conseil Supérieur de la Santé (consulté le 14/4/2022). Recommandations nutritionnelles pour la Belgique, Septembre 2016 (internet): [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/css\\_9285\\_avis\\_rec\\_nutr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9285_avis_rec_nutr.pdf)
  26. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med.* 2006;1:27-35.
  27. Karcz K, Krolak-Olejnik B. Vegan or vegetarian diet and breast milk composition- a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61:1081-98.
  28. Conseil Supérieur de la Santé (consulté le 14/4/2022). Alimentation végétarienne. 2021 (internet): [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/210409\\_css-9445\\_alimentation\\_vegetarienne\\_vweb\\_o.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/210409_css-9445_alimentation_vegetarienne_vweb_o.pdf)
  29. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S *et al.* Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine.* 2018;61:357-71.
  30. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Int.* 2016;37:418-23.
  31. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey F, Turroni F, Mahony J *et al.* The first microbial colonizers of the Human gut: composition, activities, and Health implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81:e00036-17.
  32. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC *et al.* Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562:583-8.
  33. Bode I. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015;91:619-2.
  34. Sudarma V, Hegar B, Hidayat A, Agustina RI. Human milk oligosaccharides as a missing piece in combating nutritional issues during exclusive breastfeeding. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24:501-9.
  35. Pekmez CT, Dragsted LO, Brahe LK. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition-the role of short chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2019;38:615-30.
  36. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ *et al.* Human Milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors and feeding practices. *J Nutr.* 2018;148:1733-42.
  37. Seppo AE, Autran CA, Bode L, Järvinen KM. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:708-11.
  38. Moossavi S, Miliku K, Sepehri S, Khafipour E, Azad MBL. The prebiotic and probiotic properties of human milk: implications for infant immune development and pediatric asthma. *Front Pediatr.* 2018;6:197.
  39. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkela J *et al.* Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020;111:769-78.
  40. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG *et al.* Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome.* 2015;3:13.
  41. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JJ, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutr Clin Pract.* 2016;32:354-64.
  42. McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? The astounding, yet no-so-surprising, microbiome of human milk. *Curr Opin Biotechnol.* 2017;44:63-8.
  43. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res.* 2012;72:77-85.
  44. Cabrera-Rubio R, Kunz C, Rudloff S, Garcia-Mantrana I, Crehua-Gaudiza E, Martinez-Costa C *et al.* Association of maternal secretor status and human milk oligosaccharides with milk microbiota: an observational pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:256-63.
  45. Comité Fédéral Allaitement Maternel (consulté le 14/4/2022). (internet): <https://www.health.belgium.be/fr/CFAM>
  46. Robert E, Swennen M, Dramaix M, Coppieters. Place des difficultés rencontrées lors de la mise au sein dans l'initiation et la durée d'allaitement maternel en Belgique francophone. *Rev Med Perinat.* 2015; 46-54.
  47. Lessen R, Kavanagh K. Position of the academy nutrition and dietetics. Promoting and supporting breastfeeding. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:444-9.
  48. EUR-Lex (consulté le 14/4/2022). RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/ 127 DE LA COMMISSION - du 25 septembre 2015 - complétant le règlement (UE) no 609/ 2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et des enfants en bas âge (europa.eu) (internet): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0127>
  49. Ahern GJ, Hennessy AA, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. Advances in Infant formula science. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019;10:75-102.
  50. Musilova S, Rada R, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes.* 2014;5:273-83.
  51. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD *et al.* Intestinal Microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2012;98:561S-71S.
  52. Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gomez *et al.* Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1274-86.
  53. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes.* 2014;5:681-7.
  54. Haaman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-24.
  55. Salvini F, Riva E, Salvatici E, Boehm G, Jelinek J, Banderali G *et al.* A specific mixture added to starting infant formula has along-lasting bifidogenic effects. *J Nutr.* 2011;141:1335-9.
  56. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazyk J, Sanchez Luna M, Migacheva N, Mosselmans JM *et al.* Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition.* 2020;110812.
  57. Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M, Moine D *et al.* Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. *mBio.* 2020;11(2):e03196-19.
  58. Lind MV, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelse KF. Breastfeeding, breast milk composition and growth outcomes. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser.* 2018;89:63-77.
  59. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian,

- and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth. *Pediatrics*. 1995;96:495-503.
60. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
  61. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143-54.
  62. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95:904-8.
  63. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G *et al*. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:19-26.
  64. Azad MB, Vehling L, Chan D, Klopp A, Nickel NC, McGavock M *et al*. Infant Feeding and weight gain: separating breast milk from breastfeeding and formula from food. *Pediatrics*. 2018;142: e20181092.
  65. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012;97:1019-26.
  66. Martin RM, Holly JMP, Smith GD, Ness AR, Emmett P, Rogers I *et al*. Team AS. Could associations between breastfeeding and insulin-like growth factors underlie associations of breastfeeding with adult chronic disease? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:728-37.
  67. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R *et al*.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1776S-84S.
  68. Putet G, Labaune JM, Mace K, Steenhout P, Grathwohl D, Raverot V *et al*. Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr*. 2016;115:271-84.
  69. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E *et al*. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school aged: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:1042-51.
  70. Sepulveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, Dieguez E, Herrmann F, Escudo-Marin M, De-Castellar *et al*. Growth patterns and breast milk/infant formula energetic efficiency in healthy infants up to 18 months of life: the COGNIS study. *Br J Nutr*. 2021;126:1809-22.
  71. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N *et al*. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:119-32.
  72. Verga MC, Scotese I, Bergamini M, Simeone G, Cuomo B, D'Antonio G *et al*. Timing of complementary feeding, growth and risk of non-communicable diseases: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14:702.
  73. Schiess S, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk *et al*. Introduction of complementary food in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:92-8.
  74. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Avis S, Peacock J *et al*. Randomized Trial of introduction of allergenic foods in Breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374:1733-43.
  75. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cuhna S, Chivinge J *et al*. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1181-92.
  76. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF *et al*. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803-13.
  77. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D *et al*. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:43.
  78. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amari S *et al*. Introduction of gluten, HLA status and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014;371:1295-303.
  79. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A *et al*. Systematic review and meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1038-54.
  80. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Kononckx C, Catassi C, Dommelfhof M *et al*. Gluten introduction and risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:507-13.
  81. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdóttir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013;57.
  82. Hopkins D, Steer C, Nortstone K, Emmett PML. Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow's or formula milk compared with breastfeeding in the latter part of infancy. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:1096-103.
  83. Hunt J. Bioavailability of iron, zinc and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:633S-9S.
  84. Thorsdóttir AV, Ramel A, Palsson GI, Tomasson H, Thorsdóttir I. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. *Eur J Nutr*. 2013;52:1661-8.
  85. Krebs NF, Scerlock LG, Westcott J, Culberston D, Hambridge KM, Feazel LM *et al*. Effect of different complementary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants. *J Pediatr*. 2013;163:416-23.
  86. Mennella JA. Ontology of taste preferences: basic biology and its implications for health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:704S-11S.
  87. Beauchamp GK, Moran M. Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite*. 1982;3:139-52.
  88. Stein LJ, Cowart BK, Beauchamp GK. The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:123-9.
  89. Lutter CK, Grummer-Strawn L, Rogers L. Complementary feeding of infants and young children 6 to 23 months of age. *Nutr Rev*. 2021;79:825-46.
  90. Maier-Noth A, Schaal B, Leathwood P, Issanchou SI. The lasting influences of early food-related variety experience: a longitudinal study of vegetable acceptance from 5 months to 6 years in two populations. *PLoS One*. 2016;11:e0151356.
  91. Remy E, Issanchou S, Chabanet C, Nicklaus S. Repeated exposure of infants at complementary feeding to a vegetable puree increases acceptance as effectively as flavor-flavor learning and more effectively than flavour-nutrient learning. *J Nutr*. 2013;143:1194-200.
  92. Coulthard H, Harris G, Emmet P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Mat Child Nutr*. 2009;5:75-85.

93. Townsend E, Pitchford NJ. Babyknows best? The impact of weaning style on food preference and body mass index in early childhood in a case-controlled sample. *BMJ Open*. 2012;3:e003946.
94. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, Banderali G, Pendezza E, Penagini F *et al*. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr*. 2018;44:49.
95. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA, Siriwardena AN, Weng S, Nathan D *et al*. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr*. 2016;12:24-38.
96. Victoria CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J *et al*. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
97. Julien S. Sudden infant death syndrome prevention *BMC Pediatr*. 2021;21:320.
98. Agency for Healthcare Research and Quality (consulté le 28/4/2022) Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. 2007 (internet):<https://www.aeped.es/sites/default/files/1-outcomes.pdf>
99. Dutch State Institute for Nutrition and Health (consulté le 28/4/2022) RIVM Report 350040001/2005 (internet): <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350040001.pdf>
100. Brennan-Jones CG, Eikelboom RH, Jacques A, Swanepoel D, Atlas MD, Whitehouse JO *et al*. Protective benefit of predominant breastfeeding against otitis media may be limited to early childhood: results from a prospective birth cohort. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:29-37.
101. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the UK Millenium cohort study. *Pediatrics*. 2007;119:e837-42.
102. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ *et al*. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:38-53.
103. Harvey SM, Murphy VE, Whalen OM, Gibson PG, Jensen ME. Breastfeeding and wheeze-related outcomes in high-risk and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2021;113:1609-18.
104. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH *et al*. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:709-57.
105. Horta BL, Loret de Mola, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type2-diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl*. 2015;104:30-7.
106. Patro-Golab B, Zalewski BM, Polaczek A, Szajewska. Duration of breastfeeding and early growth: a systematic review of current evidence. *Breastfed Med*. 2019;14:218-29.
107. Daniels L, Mallan KM, Fildes A, Wilson J. The timing of solid introduction is an obesogenic environment: a narrative review of the evidence and methodological issues. *Aust NZ J Pub Health*. 2015;39:366-73.
108. Horta BL, Peixoto de Lima N. Breastfeeding and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2019;14:1.
109. van Rossem L, Smit HA, Armand M, Bernard JY, Bisgaard H, Bonnelykke K *et al*. Breast milk n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and blood pressure: an individual participant meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021;60:989-98.
110. Horta BL, de Sousa CA, de Mola CL. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21:174-8.

Travail reçu le 5 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 4 août 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. DE LAET  
 Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola  
 Unité Nutrition et Métabolisme  
 Av. J.-J. Crocq, 15 - 1020 Bruxelles  
 E-mail : corinne.delaet@huderf.be



# Que connaît-on vraiment en psychiatrie? Les Psychothérapies - Partie 1

*Psychiatry what do we know for sure? Psychotherapies - Part 1*

KORNREICH C.

Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Les psychothérapies font partie du quotidien de notre civilisation et un très grand nombre de personnes y font appel. Elles sont nées au 19<sup>e</sup> siècle, concomitamment à l'adoption d'un modèle médical des pathologies mentales. Leur foisonnement et leur diversité sont impressionnants. Les modèles théoriques qui les sous-tendent sont très variés. Ils ont de plus constamment évolué en fonction des contextes historiques et des cultures et posent des questions très intéressantes sur la définition des êtres humains et sur leur fonctionnement. Elles sont efficaces, sur base d'une littérature scientifique très abondante. Cependant cette efficacité ne peut pas être expliquée par un modèle médical. Un modèle médical suppose en effet qu'il existe des techniques spécifiques pour des problèmes spécifiques, avec des mécanismes identifiables et scientifiquement fondés, sans que la personne du thérapeute ou la culture du patient ne jouent un grand rôle. Dans cette première partie, nous examinerons comment les courants psychothérapeutiques majeurs ont développé leurs conceptions et comment celles-ci ont été influencées par les contextes historiques et culturels. La seconde partie se concentrera sur les études d'efficacité, leurs difficultés méthodologiques et la nature des ingrédients qui paraissent nécessaires à l'obtention de résultats.

Rev Med Brux : 2023 ; 44 : 201-211

Doi : 10.30637/2023.23-007

Mots-clés : psychothérapie, histoire, efficacité, modèle médical

## ABSTRACT

Psychotherapies are everywhere in our culture and many people use them regularly. They first appeared during the 19<sup>e</sup> century, with the medicalization of mental health problems. They are incredibly diverse, with very different theoretical backgrounds. Moreover, they have constantly evolved following historical and cultural changes. They propose very interesting definitions of human beings and of their functioning. However, their efficacy is not understandable within a medical framework. A medical model would predict that specific techniques are useful for specific problems, and that techniques are based on scientific mechanisms. It would also predict that nor the personality of the therapist nor the culture of the patient should influence the outcome. The first part will be devoted to the analysis of the theoretical background of the major psychotherapeutic schools, and to their evolution through cultural and historical changes. The second part will be devoted to the methodological difficulties in psychotherapy research, their efficacy, and the mechanisms behind it.

Rev Med Brux: 2023; 44: 201-211

Doi: 10.30637/2023.23-007

Key words: psychotherapy, history, efficacy, medical model

## INTRODUCTION

La psychothérapie peut être définie comme le traitement de problèmes psychologiques ou physiques par des moyens psychologiques<sup>1</sup>. Aborder la question de la psychothérapie n'est pas une entreprise facile, tant le domaine est vaste, confus, avec un nombre d'approches incroyablement diverses, tant dans leur manière de considérer la nature humaine que dans les techniques qui sont proposées. Le sujet suscite de nombreuses questions : quelle est la validité des prémisses théoriques des différentes approches, pourquoi les approches existantes mutent-elles sans arrêt, pourquoi de nouvelles approches voient-elles périodiquement le jour alors que d'autres meurent et sombrent dans l'oubli? Est-il possible de mesurer leur efficacité et quels sont les facteurs responsables de leurs succès?

Mes premières rencontres avec les écoles psychothérapeutiques m'ont laissé une impression très mitigée, sortant des études de médecine et bercé par une approche empirique et scientifique des soins de santé. J'ai déjà évoqué dans l'article consacré au « normal » et à l'« anormal » ma méfiance envers la psychanalyse et ma formation en thérapie comportementale et cognitive. Je m'empresse de préciser que j'ai une opinion beaucoup plus nuancée actuellement. Plusieurs grands courants psychothérapeutiques sont des cathédrales de la pensée humaine, sur la manière dont notre psychisme fonctionne et s'est développé, avec des réflexions d'une grande profondeur. Malheureusement, chacune d'entre elles ne fournit qu'un regard partiel sur la nature humaine et ce regard, comme nous le verrons, est largement tributaire d'un contexte historique et culturel particulier, qui mine les prétentions universalistes et absolues qu'elles pourraient avoir. De plus, leur efficacité semble assez peu en rapport avec leurs prémisses théoriques. Paradoxalement, les différents courants ont des efficacités assez similaires, ce qui a fait naître la théorie des « facteurs communs » et principalement du rôle prépondérant d'une relation humaine aux vertus thérapeutiques en soi<sup>2</sup>.

Ma mauvaise impression du début était liée à quelques expériences étonnantes. Au début de mon assistantat, je travaillais dans une salle fermée dévolue à des patients psychotiques. Le mardi soir, la salle de séminaire accueillait un groupe de thérapeutes lacaniens. J'étais assigné à la tâche de dénicher des patients psychotiques qui accepteraient de venir se faire interviewer par le responsable du groupe. De nombreux patients, enfin ceux qui n'étaient pas trop paranoïaques, acceptaient de venir, s'ennuyant tellement durant leur séjour hospitalier qu'ils considéraient l'aventure comme une distraction bienvenue et étaient souvent flattés d'être ainsi l'attention de tout un aréopage. Le thérapeute lacanien, l'œil pénétrant, s'asseyait en face du patient sur l'estrade et lui demandait de raconter son histoire. J'ai le souvenir d'une assistance très particulière. Le thérapeute était assisté par un adjoint, qui siégeait au premier rang. L'assistance était presque

exclusivement féminine et plus toute jeune. J'ai appris par la suite que la grande majorité d'entre elles étaient des patientes ou en formation avec le thérapeute pour devenir thérapeutes lacaniennes et assez souvent les deux. Je connaissais souvent les patients, que j'accompagnais, pour être interrogés en public et étais sincèrement curieux de voir si les entretiens allaient permettre de mettre en évidence un angle d'approche différent, qui aurait permis une meilleure compréhension de leur délire. En effet, les lacaniens considèrent que le délire n'est pas la conséquence d'anomalies de connectivité cérébrale et possède une signification. Après l'entretien, le thérapeute escortait le patient vers la sortie de la salle de séminaire, s'entretenait 10 minutes avec lui seul à seul et je le raccompagnais ensuite rapidement vers la salle d'hospitalisation pour pouvoir revenir écouter le débat. Lorsque je revenais dans la salle de séminaire, il régnait en général un silence religieux, le thérapeute fumait une cigarette d'un air pensif (et oui c'était encore une époque où c'était la norme) et l'assistance semblait plongée dans une méditation profonde. Le thérapeute reprenait alors une phrase que le patient avait dite d'un air songeur et une certaine fébrilité parcourait l'assistance. Son adjoint reprenait ses paroles d'un air pénétré et il s'en suivait une frénésie de jeux de mots et de considérations profondes sur la phrase qui avait été prononcée. J'avoue ne plus me souvenir des raisonnements qui étaient explicités et je suis le premier à reconnaître qu'il est facile de critiquer sans connaître la substance du corpus théorique lacanien. En effet, beaucoup de gens intelligents estiment qu'il repose sur une pensée intéressante, mêlant linguistique et psychanalyse, et indiquant que le langage structure l'inconscient<sup>3</sup>. Mais plusieurs éléments étaient très dérangementants lors de ces séances du mardi soir, notamment la ferveur religieuse et l'exégèse des textes sacrés de Lacan sans aucun regard critique. Le plus ennuyeux c'est que je ne me souviens pas d'une seule occurrence où les cogitations du groupe lacanien aient servi à améliorer la compréhension de ce qui arrivait au patient et à déboucher sur des pistes de prise en charge.

Il serait trop long ici d'évoquer tous les courants psychothérapeutiques que j'ai vu défiler en plus de 30 ans de carrière. Les orateurs qui venaient en parler avaient souvent les mêmes caractéristiques ils étaient absolument convaincus des résultats extraordinaires de leurs méthodes et n'avaient que mépris pour les autres méthodes. Souvent, ils avaient commencé par une indication précise, mais avaient ensuite essayé d'élargir leur champ d'action à de multiples indications. C'est ainsi qu'ont défilé cri primal, bioénergie, hypnose ericksonienne, analyse transactionnelle entre autres. Certaines de ces méthodes ont connu leur jour de gloire et puis sont apparues démodées. Sur ce grand champ de bataille, il reste principalement ce qu'on appelle « les grands courants » que sont les thérapies d'inspiration analytique, les thérapies humanistes et existentielles, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les

thérapies systémiques et familiales. On peut encore rajouter les thérapies interpersonnelles qui existent surtout aux États-Unis. Des méthodes plus récentes comme la « *mindfulness* » ou encore l'EMDR peuvent s'insérer dans des courants plus larges ou représenter une hybridation par exemple entre les TCC et l'hypnose.

## LES PSYCHOTHÉRAPIES COMME PHÉNOMÈNE HISTORIQUE ET CULTUREL

La psychothérapie moderne émerge au 19<sup>e</sup> siècle dans un contexte de grands changements de société et de l'organisation de celle-ci<sup>4</sup>. Le contexte historique est important car - et nous l'avons déjà évoqué dans l'article consacré au « normal » et à l'« anormal » - les êtres humains sont remarquablement plastiques. Le constructivisme social considère qu'il n'existe pas de nature humaine pure et fondamentale, indépendante de la culture et de l'histoire<sup>4</sup>. Nous ne pouvons pas fonctionner en dehors d'une matrice culturelle spécifique composée de langage, symboles, rituels et règles diverses, qui vont de l'habillement à la morale en passant par les récits des origines. L'argent, les rituels religieux, le langage, le mode d'habillement, la cuisine n'existent que dans un espace interpersonnel culturel, comme l'a abondamment décrit Yuval Noah Harari<sup>5</sup>. La culture forme la manière dont les humains conçoivent le monde, leur place et les autres êtres humains<sup>4</sup>. De ce fait, chaque culture et période historique a sa propre définition du Soi. La définition de l'individu tel que nous le concevons, contenant un « Soi » qui a éventuellement besoin d'une thérapie, est une invention occidentale assez récente qui a notamment supplanté la notion de porteur d'âme, qui a besoin d'être sauvée par la religion<sup>4</sup>. Chaque conception du soi est associée à des « pathologies » caractéristiques et des technologies de soin spécifiques<sup>4</sup>. C'est comme nous le verrons ce qui explique les grandes variations, souvent au sein des mêmes courants psychothérapeutiques, que l'on peut observer en fonction des époques, des cultures et des lieux géographiques. L'herméneutique, c'est-à-dire la science de l'interprétation appliquée à l'être humain, dépend en effet du contexte culturel et historique à la fois de l'observé et de l'observateur. Le Soi athénien de la Grèce antique était un Soi sans autonomie de fonctionnement, piloté par les Furies et les Dieux, mis en scène dans le théâtre qui avait une fonction thérapeutique pour le groupe. Le Soi des anciens Hébreux était un Soi communautaire engagé dans un partenariat avec Dieu au sein d'un contrat bilatéral. Pour Saint-Augustin, contemporain de la fin de l'Empire romain, le Soi était empli de désirs, il était lubrique et inadéquat et Il devait être lavé par la confession et le pardon, puis habité par Dieu. Le Soi du chevalier féodal était défini par opposition à ce qu'il n'était pas, c'est-à-dire un infidèle et pouvait être apaisé en se joignant à une mission plus grande que lui, comme les croisades. Les structures hiérarchiques de la féodalité étaient partout, entre Dieu et les anges, entre l'empe-

reur et ses vassaux, à l'intérieur de l'Église et entre les classes sociales et les familles et tout individu était situé précisément dans ces hiérarchies et ne pouvait se concevoir en dehors de celles-ci<sup>6</sup>. L'individu a refait son apparition à la Renaissance, après l'effondrement du monde ancien, accéléré par la grande peste et avec lui l'intérêt pour les liens personnels, l'amitié, l'amour romantique et l'apparition de formes littéraires comme les biographies et les autobiographies<sup>4</sup>. La psychothérapie a émergé dans le courant du 19<sup>e</sup> siècle sur fond de sécularisation, d'urbanisation et d'industrialisation massive. La connaissance du monde matériel par des processus scientifiques a contribué à la sécularisation et à la médicalisation des troubles mentaux. L'inconnu n'était plus dans le monde matériel, mais dans l'individu et ce qui le fait agir, ce qui a généré le concept « d'inconscient ». Ces bouleversements se sont accompagnés de profonds remaniements dans la manière dont les humains se percevaient. Ces perceptions ont pris des formes assez différentes par exemple en Europe et aux États-Unis, qui ne vivaient pas les mêmes contextes sociaux et culturels<sup>4</sup>.

### Contexte américain

Les colonies américaines installées au 17<sup>e</sup> siècle et venues d'Europe étaient pauvres et vulnérables<sup>4</sup>. Elles étaient caractérisées par le puritanisme, le travail acharné et la piété, qui garantissait une récompense par Dieu après la mort. L'urbanisation, le développement économique spectaculaire et l'expansion vers l'Ouest au 19<sup>e</sup> siècle, avec le mythe de la nouvelle frontière, ont ensuite modelé un Soi individualiste, travailleur, moral, frugal, avare de ses émotions, dédié à la construction de la civilisation et à l'appropriation de l'étendue sauvage, au travers du travail intensif et du report de la gratification. Le Soi américain s'est défini aussi par ce qu'il n'était pas, en opposition aux figures du Noir et de l'Indien, avec un racisme endémique<sup>4</sup>. La pathologie mentale dominante de l'époque était la neurasthénie, la paralysie de l'action, de la volonté, le doute et l'indécision. Il s'agissait d'une pathologie d'un monde qui changeait rapidement, avec un Soi devenu diffus, mal défini et en manque de contact avec la vie réelle, notamment en raison de la transformation du marché du travail vers le travail de bureau. Ce sont les individus qui étaient considérés comme défectueux, pas les conditions de vie, un phénomène un peu comparable à celui du burnout actuel. Vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle sur fond d'un développement économique extraordinaire, de l'essor du capitalisme et de l'urbanisation à marche forcée, le Soi frugal et puritain a ainsi été progressivement remplacé par un Soi narcissique, qui préfigurait les développements ultérieurs<sup>4</sup> il fallait être attractif pour les autres, se démarquer dans un groupe, être « quelqu'un ». « *You are special* » c'est-à-dire hors de l'ordinaire, devenait un idéal. La publicité a pris son essor et contribué à désigner la consommation comme l'idéal du Soi. Le crédit s'est développé permettant un accès toujours plus grand à la consommation. Les « vedettes » sont apparues,

qui étaient une projection du narcissisme ambiant. C'est dans ce contexte historique qu'est apparue la première forme de psychothérapie aux États-Unis, une forme de mesmérisme importé d'Europe. Franz-Anton Mesmer était une figure viennoise charismatique. Il avait développé une cure pour les riches qui s'ennuyaient, un mélange de médecine, de spiritualité et d'hypnose. Sa première mouture rassemblait des patients autour d'une pièce d'eau dans laquelle des aimants avaient été disposés. Il dansait autour d'eux en robe lilas, chantait et touchait les patients avec une baguette, ce qui les faisait tomber dans une transe curative, entraînant un sens profond de bien-être et la disparition de leurs troubles psychosomatiques<sup>4</sup>. Sa méthode a ensuite eu un immense succès, notamment en France. Cependant déjà à l'époque des doutes sur la validité de la méthode avaient vu le jour et le Roi Louis XVI avait désigné une commission royale en 1784, présidée par Benjamin Franklin pour investiguer le mesmérisme<sup>7</sup>. Cette commission a utilisé sans doute la première étude randomisée en simple aveugle contre placebo de l'histoire<sup>7</sup>. Les patients étaient divisés en 2 groupes, l'un était en contact avec des objets magnétisés et l'autre avec des objets qu'ils pensaient magnétisés. Cette expérience permit à la commission de déterminer qu'il n'y avait pas de différences d'amélioration des symptômes entre les groupes. On reprocha donc à Mesmer non pas l'inefficacité de son traitement, mais bien l'attribution à un mécanisme, le magnétisme, non étayé. Dans une mouture ultérieure, les aimants furent ensuite abandonnés par Mesmer, non nécessaires, car il existait selon lui un magnétisme animal, un fluide spirituel qui connectait tous les êtres vivants entre eux et dont le thérapeute pouvait se servir pour guérir les patients, notamment en pratiquant l'apposition des mains. Le mesmérisme a été importé aux États-Unis par Charles Poyen. Il a prospéré dans le contexte américain de continent vierge aux possibilités infinies, mais aussi propice aux blessures psychologiques du fait des vagues d'immigration et des changements rapides, avec son lot de maladies psychosomatiques dans les populations nouvellement urbanisées<sup>4</sup>. Charles Poyen véhiculait une notion de Soi enchanté, bon de nature, divin en fait, qu'il suffisait de libérer par la thérapie. Le mariage entre psychothérapie et religion s'est lui aussi bien implanté dans le contexte américain. L'optimisme et un embryon d'ancêtre de psychologie positive étaient à l'origine de phénomènes déconcertants pour des Européens. Les pratiques spirituelles des Américains moyens ont évolué du devoir envers la communauté vers l'accomplissement personnel. Il suffisait de vouloir pour pouvoir, comme en témoignaient des livres populaires de l'époque « *How to get what you want* », « *The power of success* », « *The secret of success* », « *Think and grow rich* »<sup>4</sup>. La cure héritée du mesmérisme donnait potentiellement accès à l'abondance matérielle et économique, pour peu qu'on éliminât des obstacles telles que les pensées négatives, en utilisant un précurseur de la restructuration cognitive, le pessimisme et le manque

de foi. De ce fait, les patients étaient blâmés pour leur manque de réussite.

Je me permets de raconter ici une petite anecdote qui montre combien ces conceptions du 19<sup>e</sup> siècle ont traversé le temps. Je faisais un séjour prolongé au Canada juste avant de commencer mes études de médecine. La télévision canadienne me fascinait, et notamment une émission dont je ne retrouve plus le titre mais qui mettait en scène des personnes apparemment malades et handicapées qui défilaient devant un guérisseur religieux. Le groupe priait fiévreusement et encourageait bruyamment notamment par des chants le malheureux en chaise roulante qui se trouvait devant le guérisseur. Celui-ci criait « *Heal, Heal* » de manière assez théâtrale jusqu'à ce que la personne handicapée se lève de sa chaise roulante sous un tonnerre d'applaudissements. Il suffisait d'avoir la foi et l'optimisme pour vaincre tous les obstacles et on retrouve des traces de ces conceptions dans le courant actuel de psychologie positive. De même, la tradition des livres promettant succès et accomplissement aux lecteurs est loin de s'être perdue. Un certain Donald Trump a eu un succès de librairie notable avant de devenir président avec son livre « *The art of the deal* »<sup>8</sup>. Le message implicite en est qu'il suffisait de faire comme lui pour devenir milliardaire. Le Soi s'était ainsi totalement affranchi des conditions historiques, sociales et culturelles...

### Contexte européen

Le contexte européen était bien différent de l'américain, bien loin de l'imaginaire de la nouvelle frontière, des espaces et de possibilités infinies. L'Europe était au 19<sup>e</sup> siècle un continent marqué par un passé de guerres incessantes et conscient du tragique de l'existence. C'est dans le contexte viennois que la psychanalyse est née. Le philosophe Ricœur a parlé de la psychanalyse comme d'une herméneutique du soupçon. De fait, la Vienne de l'époque était aussi le berceau de l'expressionnisme, une forme de peinture qui cherchait à débusquer ce qui était caché dans les visages et dans les corps. Eric Kandel, par ailleurs prix Nobel en 2000 pour ses travaux sur la mémoire, a consacré un livre passionnant, intitulé « *The Age of Insight* » à ce contexte particulier<sup>9</sup>.

Le Soi victorien contenait des pulsions secrètes, dangereuses pour la société, surtout sexuelles et agressives. Elles pouvaient être contrôlées par la répression, mais trop de répression induisait des névroses selon Freud. La solution était alors l'auto-dominance par la conscience au travers de l'introspection. Pour Freud, la psychopathologie était le produit de pulsions, de conflits et de mensonges à soi-même. Sans répression par les normes internalisées d'une société, les actes de violence et la perversion sexuelle détruiraient la société. Il pensait qu'en amenant ces conflits à la conscience ou en dérivant les pulsions vers des activités non destructrices, les conflits internes pouvaient être gérés rationnellement. Par exemple, il pensait que les symptômes de l'hystérie étaient causés par la répression d'un événement traumatique, réel ou imaginaire, que la

nature du symptôme était liée à l'événement et que le symptôme pouvait être levé par l'introspection permettant de faire le lien entre l'événement et le symptôme<sup>7</sup>. Il faut par ailleurs noter que Freud, pensant qu'il était impossible que tant de femmes aient vécu des traumatismes sexuels, avait modifié sa théorie pour l'orienter vers le fantasme d'abus plutôt que des abus réels. Freud avait en tête un modèle médical un trouble, l'hystérie, dont l'origine recevait une explication scientifique, à savoir un événement traumatique refoulé et une possibilité de traitement par l'introspection dans l'inconscient avec des procédures thérapeutiques spécifiques, l'interprétation des rêves et des associations libres<sup>7</sup>. Alors que la neurasthénie était la pathologie mentale américaine préférentielle, en Europe c'était l'hystérie qui dominait au 19<sup>e</sup> siècle<sup>4</sup>. On pouvait soigner par la domination de soi en Europe et par la libération de soi aux États-Unis. En Europe, le problème était le sexe ou l'agression incontrôlée et aux États-Unis l'absence d'initiative et l'incapacité de travailler. Les mêmes symptômes non spécifiques, fatigue, céphalées, insomnies, dépression, dyspepsie, impuissance sexuelle et idées obsessionnelles étaient pour Freud des manifestations de conflits liés à des pulsions agressives ou sexuelles alors que pour George Miller Beard, qui avait développé le concept de neurasthénie, il s'agissait d'un manque d'énergie. La cure analytique était le remède d'un côté, alors que le repos, la diète saine et l'exercice modéré, le contact avec la nature étaient proposés de l'autre côté. Il faut aussi noter que pour George Miller Beard si un patient manquait d'énergie au travail, il s'agissait d'un manque d'énergie à restaurer, d'une maladie à soigner et pas un d'état à attribuer par exemple au fait qu'un employé pouvait détester son travail<sup>4</sup>.

## BREF HISTORIQUE DES GRANDS COURANTS PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES

### La psychanalyse

#### Introduction

Il faudrait des volumes entiers pour décortiquer ce grand mouvement de pensée. N'étant pas psychanalyste moi-même, je vais me contenter de m'inspirer de Philip Cushman<sup>4</sup> pour tenter de replacer ces idées dans un contexte historique. Nous avons déjà esquissé en quoi Freud est un produit d'une époque et d'une culture bien particulière. Une rencontre entre les mondes européen et américain a eu lieu en 1909. Freud a été accueilli avec enthousiasme à la *Clark University* aux États-Unis, invité par Stanley Hall, fondateur de l'« *American Psychological Association* », en présence de tout le gratin de la psychologie américaine. Cette rencontre reposait un peu sur un malentendu : la psychanalyse semblait plus scientifique que les rejets du mesmérisme et du mysticisme religieux. Au début du 20<sup>e</sup> siècle, la taille des familles avait commencé à diminuer, en parallèle avec une intensification du lien parent-enfant et donc un plus grand intérêt pour le développement mental

des enfants. Il y avait un intérêt pour ce qui apparaissait comme une nouvelle frontière, un nouveau territoire à découvrir, c'est-à-dire soi-même, alors que la conquête de l'Ouest était terminée. Mais le malentendu provenait aussi du fait que pour nombre d'Américains, l'inconscient n'était pas un territoire sombre et menaçant, mais plutôt le siège d'un Soi merveilleux comme nous l'avons vu plus haut. En passant aux États-Unis, la psychanalyse avait subi un processus de déssexualisation et de christianisation<sup>3</sup>. Comme pour les autres grands courants psychothérapeutiques, la psychanalyse est loin d'être un corpus de pensées univoque : elle est traversée de nombreux conflits et de contradictions multiples. Si on peut trouver un point commun entre ces conceptions, ce serait selon Cushman qu'elles localisent le Soi à l'intérieur des individus et qu'elles considèrent qu'il existe des structures mentales innées, communes aux êtres humains et qui orientent la manière dont leur personnalité se construit.

Les sentiments et les pensées sont ainsi localisés dans le Soi et le résultat de processus intrapsychiques plutôt que d'être des produits de la culture ou des interactions interpersonnelles. Cette conception était aux antipodes de celle développée par exemple par Harry Stack Sullivan, un psychiatre américain d'origine irlandaise. Pour lui, les interactions sociales étaient localisées dans l'espace entre les gens et pas à l'intérieur du Soi contenu dans l'individu. Pour Sullivan l'individu unique était une illusion romantique et le Soi tout puissant un artéfact culturel du 20<sup>e</sup> siècle. Les individus étaient constamment occupés à observer leur environnement interpersonnel à la recherche d'indices sur la manière de se comporter. Les conceptions de Sullivan ont débouché sur la création d'un courant de psychothérapie, la psychothérapie interpersonnelle, quasi inexistant en Europe. Ces thérapies sont basées sur l'idée que les problèmes émotionnels des patients sont liés à des difficultés à percevoir leur environnement. Elles visent à aider les patients à mieux percevoir les autres et à développer de nouveaux modèles de comportements, qui reflètent mieux les indices sociaux envoyés par les autres.

#### Mélanie Klein

Pour en revenir à la psychanalyse, la conception de la formation du Soi a évolué après Freud au-delà du conflit entre les pulsions et la société, Mélanie Klein a élaboré une théorie complexe<sup>3,4</sup>. Pour elle, le Soi est composé « d'objets » partiels, qui sont le résultat des interactions avec la mère. L'enfant est incapable de percevoir sa mère comme un ensemble, avec des caractéristiques à la fois bonnes et mauvaises, et serait donc programmé pour aboutir à un clivage entre bons et mauvais objets. Le Soi de l'enfant est caractérisé par l'incorporation des « bonnes » caractéristiques de sa mère et le rejet des « mauvaises » caractéristiques. L'acceptation de la cohabitation au sein d'une même personne des bonnes et mauvaises caractéristiques représenterait un stade de maturation caractérisé par ce que Klein appelle la « position

dépressive », une sorte de renoncement aux illusions de la possibilité d'une mère parfaite. La psychothérapie « kleinienne » interprète les relations avec le thérapeute notamment sous l'angle de l'identification projective, le fait de rejouer le théâtre des relations avec la mère en localisant dans le thérapeute par exemple des impulsions destructrices et hostiles. Mélanie Klein était elle-même un personnage complexe. Elle avait pris en thérapie son propre fils, Erich, qui souffrait d'anxiété, qu'elle avait attribué à un problème œdipien avec angoisse de castration, alors que dans le contexte antisémite de l'époque elle ne lui avait pas révélé qu'il était juif, l'avait fait baptiser, et semblait ne pas percevoir que son fils était victime dans le quartier d'un gang juvénile antisémite qui le harcelait<sup>4</sup>. Au-delà de l'anecdote, ce qui est frappant dans ses conceptions, c'est qu'elle plaçait la mère au centre de la vie psychologique de l'enfant, ce qui était contemporain d'un cadre historique où la relation dyadique prenait plus de place, du fait notamment du rétrécissement de la taille des familles<sup>4</sup>. La mère était aussi le centre de la vie éducative, loin du père freudien qui était le père associé aux normes sociales. Mélanie Klein attribuait également peu de place aux interactions sociales et aux conditions historiques et culturelles<sup>4</sup>.

#### *Donald Winnicott*

Donald Winnicott a poursuivi les idées de Mélanie Klein, dans la mesure où lui aussi s'est centré sur une psychologie de la dyade mère-bébé, sans existence propre du bébé dans un premier temps. Daniel Winnicott est un pédiatre né à Plymouth dans une famille aisée, mais avec un père peu présent. Élevé par sa mère et ses 2 sœurs aînées, il reconnaissait lui-même une forte identification à la mère<sup>3</sup>.

La mère et l'enfant forment une sorte de couple. Si la mère est « suffisamment bonne », comprend et répond assez bien aux besoins de l'enfant, il pourra grandir en sécurité, abandonner progressivement son illusion de toute-puissance, accepter la séparation d'une mère non parfaite et développer confiance, spontanéité, créativité et autonomie. Au départ, la relation est fusionnelle et la mère passe par une phase de « folie temporaire » où l'enfant est son seul sujet de préoccupation et où elle répond de manière quasi instantanée à ses besoins. Elle lui procure des stimulations tactiles, lui présente des objets qui le mettent en contact avec le monde. Cependant, le passage d'une dépendance totale à une dépendance relative induit pour l'enfant la capacité à être seul. Pour le supporter, l'enfant crée aussi des objets transitionnels, qui sont des créations magiques qui font le pont entre l'absence et la présence de la mère, ce qui aide à supporter les frustrations inévitables. Si la mère montre qu'elle peut tolérer les attaques et accepter les cadeaux de réparation, comme les sourires et les gestes affectueux, l'enfant a la possibilité d'internaliser un partenaire interactif et chaleureux, de développer un « vrai Soi » et pas un « faux Soi » qui est une adaptation à une mère trop envahissante ou abandonnique. Le but de la thérapie est la

libération du vrai Soi. Le Soi de Winnicott était un Soi vide au départ, qui se remplissait grâce aux interactions avec la mère, mais qui ne faisait pas non plus de place aux conditions historiques et culturelles ambiantes. Il entretenait aussi une illusion d'omnipotence, c'est-à-dire qu'un enfant pouvait devenir ce qu'il voulait quand il grandissait. La question des pulsions, qui était encore présente chez Mélanie Klein, disparaît ainsi progressivement. Cette question formait un pont entre les concepts freudiens de pulsions de vie et de mort et la question de la structuration de l'esprit sur base des relations primaires<sup>3</sup>.

#### *Heinz Kohut*

Heinz Kohut, est aussi bien en phase avec son époque. Il est né à Vienne dans une famille juive et a émigré aux États-Unis, suite à l'Anschluss<sup>3</sup>. Il a fait ses études de médecine, s'est orienté vers la neurologie puis vers la psychiatrie avant de se tourner vers la psychanalyse. Pour lui, le Soi naît dans la convergence entre les potentialités de l'enfant et les attentes des parents. Les parents se focalisent sur l'enfant, l'admirent et communiquent leurs sentiments à l'enfant. L'enfant se voit ainsi dans le miroir de l'admiration parentale comme attractif et intéressant. Il passe ensuite par une phase de fusion avec des parents idéalisés qui lui permettent de se sentir puissant et autosuffisant. Bien sûr comme les interactions ne sont pas parfaites, l'enfant apprend aussi l'autonomie en s'autorégulant au travers d'activités apaisantes, comme le babillage ou les jeux moteurs. Il partage avec Winnicott la conviction que ce ne sont pas les pulsions sexuelles, comme dans la théorie freudienne classique, qui structurent le développement de l'enfant. Pour Kohut, si le parentage est correct, l'enfant développera un narcissisme sain. Cependant, s'il n'a pas été adéquat, l'enfant parvenu à l'âge adulte s'exhibera pour obtenir un effet miroir permettant d'alimenter son narcissisme ou encore idéaliser des vedettes, des personnes importantes ou des thérapeutes pour fusionner avec leurs qualités supposées. Par exemple, Kohut a proposé que les leaders charismatiques puissent être utilisés par les membres d'un groupe pour tenir ensemble un soi fragmenté et en désintégration, ce qui générerait une loyauté indéfectible et une acceptation des ordres, un sens d'appartenance et d'unité du groupe. Ce sentiment inciterait à l'euphorie de masse et à une croyance non réaliste en la justesse de la cause et le triomphe ultime du groupe. Si je peux me permettre une métaphore, l'idéalisation et la fusion avec la vedette, le chanteur, l'homme politique ou le leader charismatique, fonctionnerait un peu comme Volde-mort dans Harry Potter. Celui-ci dépose des parties de lui-même, de son Soi, des « horcruxes », dans différents objets magiques. Pour Kohut, le psychothérapeute des personnalités narcissiques se substituera aux parents en tolérant au début tant la survalorisation du patient par lui-même que l'idéalisation du thérapeute et à force d'empathie arrivera ainsi à compléter la construction du soi et à l'apaiser. La relation serait ainsi plus importante que l'interprétation<sup>3</sup>. La fin de la thérapie surviendrait lorsque le

patient aurait moins besoin de l'effet miroir et de l'idéalisation du thérapeute. Pour résumer, pour Kohut l'empathie est l'activité primaire qui permet la construction du Soi. C'est la compréhension et pas la confrontation qui aurait un pouvoir de guérison, alors que pour Freud, c'était l'interprétation intellectuelle et la confrontation qui étaient thérapeutiques. Les conceptions de Kohut, son encouragement à utiliser l'empathie et l'ajustement du thérapeute à son patient, ont influencé presque tous les modèles thérapeutiques de l'après-Seconde Guerre mondiale, depuis le mouvement humaniste en passant par des formes de thérapie familiale ou encore cognitive.

Le Soi de Kohut est un Soi détaché des contingences sociopolitiques et économiques d'une société. Le salut individuel se trouverait dans la libération du Soi enchanté et dans la consommation. Le « on le vaut bien » est central dans la société de consommation ou les industries de biens, de services, des cosmétiques, des diètes, des sports et plus récemment des réseaux sociaux, qui sont conçus pour que des individus puissent se sentir uniques et différents de la foule et désireux de fusionner avec des célébrités, fussent-elles d'un jour.

### Psychothérapies humanistes

Carl Rogers est la figure de proue de ce mouvement. Il est né au début du 20<sup>e</sup> siècle dans un environnement très religieux, a commencé à étudier la théologie avant de perdre la foi et de s'orienter vers la psychologie. Il a commencé à appliquer ses théories à la thérapie des enfants maltraités et en a retiré la conviction qu'il était possible pour ces enfants de se développer sur le plan émotionnel dans de bonnes conditions d'empathie et de bienveillance. Il a ensuite travaillé sur la dynamique des groupes, sur l'éducation, les relations internationales, la résolution de conflits et la prévention des conflits nucléaires. Rogers n'était pas en faveur de la définition d'une psychologie centrée sur le comportement observable. Il souhaitait une approche basée sur l'expérience subjective, visant une croissance naturelle des individus vers plus d'autonomie et de possibilités de choix entre les besoins, les désirs, souhaits et valeurs. Ses conceptions rejoignent finalement assez bien celles de Heinz Kohut. L'empathie et le regard positif inconditionnel permettent de mobiliser les tendances naturelles du Soi merveilleux à l'épanouissement. Rogers s'intéressait à la différence entre le Soi rêvé et le Soi réel chez ses patients<sup>3</sup>. Avec la thérapie, ces derniers pouvaient grandir dans un environnement bienveillant et ainsi devenir plus congruents avec eux-mêmes et les autres. On retrouve des notions similaires dans la 3<sup>e</sup> vague des TCC. Rogers n'était pas favorable à l'utilisation du terme « patient » et a donc utilisé l'appellation de « Thérapie centrée sur la Personne », pour appuyer l'idée d'une relation égalitaire, humaine avant tout. Les reflets donnés par le thérapeute y permettent de fournir un miroir au patient et de rendre les mondes internes et externes plus visibles. L'authenticité est favorisée, notamment la transparence des senti-

ments du thérapeute envers le patient<sup>1</sup>. Les thérapies rogériennes sont les ancêtres directs de l'entretien motivationnel qui vise à promouvoir des changements d'habitudes en lien avec la santé, tels que les addictions, les problèmes d'alimentation ou encore d'observance thérapeutique. Ils adoptent également un regard a priori bienveillant et dépourvu de jugement de valeur pour que le patient puisse exprimer lui-même ses besoins, ses avantages et ses obstacles au changement<sup>10</sup>. Ce type d'entretien est le pain quotidien des médecins généralistes, qui sont en première ligne pour la gestion des pathologies chroniques.

### Les psychothérapies cognitivo-comportementales

Ce sont les thérapies que je connais le mieux car je m'y suis formé pendant mon assistantat, séduit par l'idée qu'il s'agissait de thérapies ancrées dans les données scientifiques, qui souhaitaient bénéficier d'évaluation de leur efficacité comme traitement à l'aide des méthodes utilisées en recherche clinique, et qui faisaient état de bénéfices sur base de données chiffrées dans une série de domaines. À ce propos, il faut toutefois souligner que les cliniciens comportementalistes se sont éloignés en pratique du positivisme scientifique pour adopter une approche pragmatique, du fait de l'absence de lien évident entre la littérature expérimentale de laboratoire et leur pratique clinique<sup>1</sup>.

Ces thérapies, comme les thérapies psychanalytiques, ont aussi réussi à capter le « zeitgeist » à chaque époque et ainsi à se réinventer en faisant coexister, sous la même appellation, des éléments complètement différents. La « première vague » était comportementale, surfant sur les travaux fondamentaux de Pavlov et de Skinner, s'intéressant principalement aux contingences d'environnement qui modulent le comportement, les renforcements qui en augmentent la fréquence et stimulations aversives qui la diminuent. Chaque problème était ainsi analysé sous cette grille de lecture et les interventions visaient à modifier les contingences d'environnement pour changer les comportements problématiques. Ce courant a dominé les années 50 et une bonne partie des années 60, avec Joseph Wolpe, un psychiatre sud-africain comme chef de file. Il avait commencé par mener des expériences chez les chats, sur lesquels il avait conditionné une réaction phobique, et avait constaté qu'il était possible de la réduire en les nourrissant de façon progressive, une réaction incompatible avec la peur<sup>7</sup>. Après avoir étudié le travail de la relaxation progressive par le physiologiste Edmund Jacobson, il avait eu l'idée d'utiliser l'incompatibilité de la relaxation et de l'anxiété pour traiter des patients anxieux. Sa technique appelée « désensibilisation systématique » impliquait la création d'une hiérarchie de stimuli anxiogènes qui devaient être imaginés par le patient dans un état de relaxation. Son livre « *Psychotherapy by Reciprocal Inhibition* », un ouvrage fondateur pour la thérapie comportementale a été publié en 1958<sup>11</sup>. Ces principes sont vite devenus populaires dans le traitement

de certains troubles anxieux comme les phobies. Par contre, il a aussi suggéré d'utiliser la thérapie comportementale pour proposer à des patients qui se sentaient tiraillés entre leur engagement religieux et leur homosexualité, une thérapie de conversion, pour les remettre dans le chemin de l'hétérosexualité, un concept qui est regardé avec horreur actuellement, mais qui a aussi été proposé par le courant psychanalytique<sup>12</sup>. Cet exemple montre une fois encore que les psychothérapies ne sont pas indépendantes des conditions historiques et des représentations sociales qui varient fortement en fonction des époques.

La seconde vague est apparue durant les années 60 et 70. Le courant cognitif était à nouveau bien dans l'air du temps puisqu'il reposait sur l'idée que les problèmes psychologiques résultaient d'un mauvais traitement de l'information, et ce au moment où l'informatique commençait à prendre son essor. Les chefs de file de ce courant étaient Albert Ellis, un psychologue et Aaron Tim Beck, un psychiatre<sup>17</sup>. Beck, un ancien psychanalyste déçu, avait développé une thérapie spécifique pour la dépression<sup>13</sup>. Il partait de l'idée que ces patients présentaient des distorsions cognitives, en d'autres termes une perception inadéquate du monde, exagérément noire, liée à des expériences de vie précoce difficiles ayant engendré des « logiciels » de décodage du réel biaisés. Selon Beck, il était possible de modifier ces schémas de pensées en proposant aux patients d'examiner avec le thérapeute la validité de ceux-ci. Il y avait toutefois un problème important avec la théorie de Beck, à savoir que les patients ne présentaient pas ces « distorsions cognitives » en dehors des épisodes dépressifs. Beck en était conscient et avait proposé que des événements stressants pussent activer des schémas de pensée latents<sup>14</sup>. Il a par ailleurs eu le très grand mérite de reformuler sa théorie en essayant d'y intégrer les découvertes des neurosciences les plus récentes<sup>14</sup>.

La troisième vague est apparue dans les années 80 et 90<sup>15</sup>, axée principalement sur les principes de non-évitement des expériences émotionnelles et de la prise de distance par rapport à ses ruminations. L'idée centrale est de combiner la méditation avec des techniques cognitives pour aider le patient à distinguer ses croyances des faits. Elle ne visait plus à réduire les symptômes comme l'approche cognitive, mais à permettre aux patients de poursuivre leurs buts de vie. La méditation, appelée « *mindfulness* » pour faire plus chic, en est un élément fondamental. Des discussions avec le patient sur ses valeurs et ses grands buts de vie sont menées pour rappeler leur centralité, encourager à l'action pour les réaliser en passant outre les expériences émotionnelles et les ruminations cognitives. Pour caricaturer, de manière un peu outrancière, on peut dire que la première vague essayait de changer les comportements, que la seconde vague essayait de modifier la manière de penser et que la 3<sup>e</sup> vague visait à faire accepter la vie telle qu'elle était sans grand espoir de la modifier, en se réfugiant dans l'accomplissement

personnel. Le champ d'action des psychothérapies s'est encore élargi dans les années 90 avec l'abord des troubles de personnalité, en particulier la thérapie des schémas de Jeffrey Young<sup>16</sup>, une reformulation inspirée de la psychanalyse sur la structuration mentale découlant des interactions parentales précoces et puis surtout la thérapie dialectique comportementale de Marsha Linehan qui visait à stabiliser les personnalités borderline<sup>17</sup>. Les personnalités borderline sont caractérisées par une grande instabilité affective et un problème d'identité. Elles sont très probablement la résultante de traumas précoces qui déteignent sur la confiance qu'elles peuvent avoir envers les autres personnes, débouchant sur de nombreux problèmes interpersonnels. Linehan a reçu un subside du NIMH pour développer le traitement de patients suicidaires en 1980. Comme elle est catholique romaine<sup>1</sup>, elle s'est tournée vers la tradition mystique chrétienne pour aider ses patients, mais s'est trouvée confrontée au fait que nombre d'entre eux n'étaient pas croyants. Elle a étudié Carl Rogers et a ensuite fait une retraite dans un monastère bouddhiste où elle a été impressionnée par la pratique Zen qui comprend des éléments de non-jugement et de présence dans le moment. Elle a donc utilisé dans sa thérapie à la fois la tolérance de la détresse, l'acceptation de la réalité, la méditation, la validation des émotions et la proposition de stratégies de changement. Au départ, elle ne s'intéressait pas spécifiquement aux patients borderline, mais on lui a fait la remarque lors d'un comité d'accompagnement de son doctorat que beaucoup de ses patients ressemblaient à ce tableau clinique et elle s'est donc focalisée sur l'étude des patients borderline suicidaires<sup>1</sup>. Elle propose dans la thérapie dialectique comportementale un mélange d'interactions très fréquentes avec les patients, la possibilité d'être contactée téléphoniquement quasi à tout moment en fonction des crises émotionnelles puis l'usage intensif de la méditation pour gérer ces émotions. J'ai lu comme beaucoup de monde avec grand intérêt les travaux de Linehan, qui ont le mérite d'avoir puisé dans à peu près toutes les sources existantes sur le développement de ce type de personnalité. Cependant, l'applicabilité de ce type de thérapie pose question. Il faut être quasi un(e) saint(e), sacrifiant toute vie personnelle pour s'occuper intensivement de patients borderline comme Marsha Linehan le propose, sans, et nous y reviendrons dans la seconde partie consacrée à l'efficacité des psychothérapies dans un prochain numéro, que son modèle n'offre des bénéfices incontestables par rapport à d'autres prises en charge. Son background chrétien explique peut-être une tendance sacrificielle. Elle a en outre révélé il y a quelques années dans une interview au *New York Times* qu'elle avait elle-même présenté une personnalité borderline, ce qui pourrait expliquer la profondeur de son engagement. Ce type de thérapie a ensuite été adapté à la dépression, aux troubles alimentaires et aux troubles fonctionnels illustrant la propension naturelle des nouveaux courants psychothérapeutiques à étendre leurs indications.

La troisième vague a énormément utilisé le « *zeitgeist* » de la fin du 20<sup>e</sup> siècle et du début du 21<sup>e</sup>. L'écroulement des grandes utopies tant religieuses que politiques et la représentation un peu désespérée du futur, fait de réchauffement climatique, d'écroulement d'écosystèmes et plus récemment de pandémies, est favorable au repli sur le développement personnel, sur l'acceptation et la compassion telles que proposées par la « *mindfulness* ». Par ailleurs, ce courant a fort bénéficié de la caution des neurosciences. Si la psychanalyse a pu se développer en dehors de tout lien avec les sciences du cerveau et les études empiriques, l'époque actuelle souhaite des récits un peu mieux étayés et plus enracinés dans la science, représentée par des images de cerveau en action<sup>18</sup>. Avec l'avancée des techniques d'imagerie cérébrale, on a pu visualiser le cerveau de moines bouddhistes en action ou à défaut de grands prosélytes tels que Matthieu Ricard. Si on regarde les choses froidement, c'est une thérapie formidable pour gens bien adaptés, tels que Steven Laureys, un neurochirurgien de renom ou encore Yuval Noah Harari qui en font une publicité importante. Le message de fond est que la méditation modifie le fonctionnement du cerveau en bien<sup>18</sup>. La méditation a largement débordé des rives de la psychothérapie. On ne compte plus les groupes thérapeutiques utilisant la « *mindfulness* » ni les sites en ligne ou les applications qui en proposent. Elle sert aussi de paravent aux entreprises soucieuses du bien-être de leur personnel (traduisez on va mettre une pression maximale sur la productivité et après on va « réparer » le personnel avec un peu de méditation) ou encore de remède aux étudiants stressés par leurs conditions de stages.

Mon expérience personnelle de la méditation n'est pas mauvaise, quoique très parcellaire. J'ai participé à une journée de formation et ce n'était pas désagréable. Mais je n'en ai pas fait un mode de vie, pour la même raison qu'il est difficile de tenir ses bonnes résolutions en matière de sport ou d'alimentation équilibrée. Changer ses habitudes nécessite une motivation en béton en plus d'être convaincu des bienfaits. Il en va de la méditation comme des autres modes en matière de santé mentale : elle sera inévitablement victime de son succès. De plus en plus de patients auront essayé, n'auront pas réussi à la pratiquer sur la durée ou n'auront observé aucun bénéfice et l'enthousiasme des thérapeutes diminuera également au fil des années au fur et à mesure qu'ils s'apercevront que ce n'est pas une solution miracle à tous les problèmes psychologiques<sup>19</sup>.

Au total, je garde une sympathie particulière pour ces thérapies. Elles présentent à mon sens l'avantage de proposer au patient une co-construction de la formulation de leurs problèmes au travers de l'analyse fonctionnelle. L'analyse fonctionnelle part des problèmes considérés par les patients comme importants et s'efforce de proposer des explications sur leur origine et sur leur maintien. Il s'agit bien sûr en partie d'une fiction partagée, mais au moins le thérapeute ne s'efforce-t-il pas d'imposer ses propres explications.

## Les thérapies familiales et systémiques

Pour ce courant psychothérapeutique, le Soi n'est pas isolé du contexte familial voire de la communauté au sens plus large. Comme pour les autres courants, il ne s'agit pas d'une approche unifiée et différentes phases historiques ont marqué de gros changements de conception. La première phase est basée sur une approche communicationnelle. Un des pionniers de cette approche est Gregory Bateson, un anthropologue qui a étudié les patterns de communication chez les patients schizophrènes à Palo Alto en Californie<sup>3</sup>. Bateson et son équipe ont mis en avant le concept d'homéostasie familiale, un concept emprunté à la biologie. Ce concept décrit comment les familles résistent au changement, au prix d'un coût émotionnel important. Ainsi le symptôme d'un enfant pourrait camoufler un conflit entre les parents et l'enfant deviendrait alors le « patient désigné », le symptôme du dysfonctionnement familial. Le concept de double lien est né dans ce contexte, l'idée que les communications puissent être contradictoires dans la famille entre des messages explicites qui sont contredits par des messages implicites ou « méta-messages ». Comme les patients schizophrènes étaient incapables de discriminer les contradictions entre langage verbal et non verbal, ils ne pouvaient pas résoudre les paradoxes de la communication, qui se retrouvent partout dans l'espèce humaine<sup>3</sup>. Mais il allait plus loin en considérant que la schizophrénie était une réponse folle dans un système de communication fou et contradictoire. Bateson a ainsi poursuivi les idées de Frieda Fromm-Reichmann qui, déjà dans les années 40, avait inventé le terme de « mère schizophrénogène » pour désigner une mère à la fois froide et rejetante tout en étant surprotectrice et envahissante<sup>3</sup>. Les conceptions de Bateson, renvoyant la responsabilité du développement d'une psychose sur la mère, ont été fortement critiquées car elles négligeaient de considérer les origines au moins partiellement biologiques du problème et inversaient aussi la direction de la causalité : avoir un enfant psychotique induit en soi des difficultés à entrer en relation avec lui et génère des inquiétudes qui peuvent être responsables de la surprotection. De plus elles ne reposent sur aucune preuve empirique<sup>3,20</sup>. Cela rappelle d'ailleurs les excès dénoncés dans le « Livre Noir de la Psychanalyse »<sup>21</sup> liés à une autre accusation non fondée portée sur les mères et leur rôle dans le développement de l'autisme, par Bruno Bettelheim dans les années 60<sup>22</sup>. Là aussi, la direction de la causalité est probablement inversée par rapport à ce que Bettelheim en rapportait : les difficultés d'entrer en relation, notamment à cause de l'évitement du regard, avec des enfants autistes, peut expliquer les difficultés des mères à s'ajuster à leurs enfants. À la fin des années 60, Paul Watzlawick et d'autres ont poursuivi les travaux de l'école communicationnelle<sup>23</sup> en définissant les symptômes d'un individu comme la réaction communicative à un système familial particulier plutôt que le signe d'une maladie individuelle. Ils ont aussi proposé d'utiliser le paradoxe

comme outil thérapeutique, c'est-à-dire d'utiliser les forces naturelles d'opposition dans le système familial pour résister au comportement dysfonctionnel. Le thérapeute y prescrit en quelque sorte le symptôme. Plusieurs systémiciens proposent d'ailleurs de ne pas expliquer ce que le thérapeute fait. Le camouflage à l'origine du symptôme étant inconscient, il ne servirait à rien de confronter directement le symptôme<sup>3</sup>. Ce manque de transparence contraste par exemple avec l'approche rogérianne que nous avons vue plus haut. L'utilisation de paradoxes trouvera aussi sa place dans l'hypnose ericksonienne qui utilise des messages de type « faites comme je vous l'ordonne » tout en donnant comme consigne aux patients de se conduire spontanément. Ces messages contradictoires sont destinés à contourner les défenses du patient et les résistances au changement<sup>3</sup>.

Une approche structurale a succédé à l'approche communicationnelle. Pour Salvador Minuchin, qui a développé ces théories dans les années 60 et 70<sup>3</sup>, la plupart des symptômes qu'ils soient individuels comme l'anorexie ou des conflits relationnels, sont des produits des manquements structurels dans l'organisation familiale. C'est l'absence ou l'estompe-ment ou la rigidité des frontières entre les membres de la famille et les générations qui sont à l'origine des difficultés rencontrées. Le thérapeute crée une

carte de représentation de la structure familiale et s'efforce de rétablir des frontières plus saines, et c'est la triangulation avec le thérapeute qui permet cette action. Murray Bowen a rajouté une dimension transgénérationnelle et a introduit l'utilisation des génogrammes pour comprendre les relations structurales dans la famille et aussi les événements importants comme les naissances et les décès<sup>3</sup>.

Les thérapies systémiques ont donc largement évolué, ont progressivement utilisé la psychoéducation et donc l'explication du modèle aux familles et se sont montrées moins culpabilisantes par exemple pour les familles où un des membres est schizophrène ou alcoolique, insistant sur un mode de communication plus favorable. Elles ont aussi proposé des solutions, ce qui sous-entend que les thérapeutes pensent que les familles veulent changer et qu'elles n'ont pas nécessairement des résistances et des motivations cachées aux symptômes. Les thérapies familiales ont aussi intégré des notions comportementales, utilisant notamment les renforcements positifs et négatifs dans les interactions familiales et se sont emparé des schémas de pensées et cognitions qui sont parfois transgénérationnelles. La thérapie familiale intégrative combine ainsi plusieurs modèles et stratégies thérapeutiques et se montre plus pragmatique que ses prédécesseurs<sup>1,3</sup>.

## CONCLUSION

Les modèles psychothérapeutiques sont très divers et ont largement évolué au cours du temps. Les conceptions qu'elles défendent sont dépendantes des contextes historiques et culturels, voire de la personnalité et de l'histoire de ses théoriciens et elles sont parfois plus proches entre elles qu'elles ne veulent bien le montrer. Leurs conceptions ne laissent quasi aucune place au cerveau comme entité biologique. Le Soi merveilleux et autonome de Heinz Kohut, un psychanalyste, ressemble fort au Soi capable de croissance et de développement sous le regard bienveillant du thérapeute des thérapies centrées sur la personne ou encore au Soi susceptible de choisir ses buts et ses valeurs de la 3<sup>e</sup> vague des TCC, indépendamment de l'époque, de la culture ou des conditions sociales. Dans leur version actuelle, elles ont quasi toutes intégré les conceptions rogériennes d'empathie et d'écoute bienveillante. Leurs prémisses théoriques n'ont à peu près aucun lien avec leur efficacité<sup>7</sup>, ce qui pose la question de l'applicabilité d'un modèle médical appliqué aux psychothérapies. Le modèle médical suppose en effet qu'il existe des traitements spécifiques pour des problèmes spécifiques, que certains traitements sont plus efficaces que d'autres du fait d'ingrédients spécifiques et que ces ingrédients sont nécessaires pour en garantir l'efficacité. Il postule de plus que les thérapies donneront des résultats invariables, quelle que soit la culture d'origine des patients et que la personnalité du thérapeute joue moins de rôle que le contenu de la méthode. Or comme nous le verrons dans la partie 2 de cet article dans un prochain numéro, nous disposons de plus de 40 ans de recherche reposant sur des milliers d'essais cliniques et aucune de ces conditions ne semble remplie<sup>7</sup>. Cela ne signifie pas que les psychothérapies ne soient pas efficaces, bien au contraire, mais qu'il est nécessaire de recourir à un autre modèle, le modèle contextuel, reposant sur les facteurs communs entre les psychothérapies, pour rendre compte de leurs résultats<sup>7</sup>.

**Conflits d'intérêt : néant.**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Norcross JC, VandenBos GR. History of Psychotherapy Continuity and Change. 2e édition. Washington, DC American Psychological Association. 2010:802 p.
2. Cozolino L. Why Therapy Works Using Our Minds to Change Our Brains. WW. Norton & Company. 2015:271 p.
3. Foschi R, Innamorati M. A Critical History of Psychotherapy, Volume 2 From the Mid-20th to the 21st Century. 1er édition. Routledge; 2022:239 p.
4. Cushman P. Constructing The Self, Constructing America A Cultural History Of Psychotherapy. First Printing édition. Boston, Mass Da Capo Press. 1995:430 p.
5. Harari YN. Sapiens A Brief History of Humankind. 1er édition. London Vintage; 2015:512 p.
6. Coorebyter VD. Un monde sans Moi est-il possible ? Rennes APOGEE. 2022:80 p.
7. Wampold BE, Imel ZE. The Great Psychotherapy Debate The Evidence for What Makes Psychotherapy Work. 2e édition. Routledge. 2015.
8. Trump DJJ, Schwartz T. Trump The Art of the Deal. Reprint édition. New York Random House Publishing Group. 2015:400 p.
9. Kandel E. The Age of Insight The Quest to Understand the Unconscious in Art, Mind, and Brain, from Vienna 1900 to the Present. New York Random House. 2012:656 p.
10. Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing Helping People Change. 3e édition. The Guilford Press. 2012 495 p.
11. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. Palo Alto, CA, US Stanford Univer. Press. 1958;xiv:239 p.
12. Spitzer RL. Can some gay men and lesbians change their sexual orientation? 200 participants reporting a change from homosexual to heterosexual orientation. Arch Sex Behav. 2003;32(5) 403-17; discussion 41972.
13. Beck AT, Emery G, Rush AJ, Shaw BF. Cognitive Therapy of Depression. New York Guilford Press. 1980:425 p.
14. Beck AT. The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. AJP. 2008;165(8) 969-77.
15. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. Acceptance and Commitment Therapy, Second Edition The Process and Practice of Mindful Change. \$ {number}nd édition. Oakland, Calif Guilford Press. 2016 402 p.
16. Young JE, Klosko J, Weishaar ME. Schema Therapy A Practitioner's Guide. New York Guilford Press. 2003 470 p.
17. Linehan MM. Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder. New York Guilford Press. 1993 558 p.
18. Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. Nat Rev Neurosci. 2015;16(4) 213-25.
19. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, Davidson RJ, Wampold BE, Kearney DJ *et al.* Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2018;59 52-60.
20. Koopmans M. Schizophrenia and the family Double bind theory revisited. Dynamical Psychology. 1997;1997.
21. Borch-Jacobsen M, Cottraux J, Pleux D, Rillaer JV, Meyer C. Le livre noir de la psychanalyse. Les Arènes édition. Paris Editions Les Arènes; 2005:830 p.
22. Bettelheim. La Forteresse vide l'autisme infantile et la naissance du soi. Folio. 1998:862 p.
23. Watzlawick P, Bavelas JB, Jackson DD. Pragmatics of Human Communication A Study of Interactional Patterns, Pathologies and Paradoxes. Reprint édition. W. W. Norton & Company. 2011:301 p.

*Travail reçu le 17 janvier 2023 ; accepté dans sa version définitive le 25 janvier 2023*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**C. KORREICH**

**CHU Brugmann**

**Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale**

**Place A. Van Guchten, 4 – 1020 Bruxelles**

**E-mail Charles.KORREICH@chu-brugmann.be**

# L'aéroportie et le syndrome de fuite capillaire : complications atypiques et potentiellement graves des accidents de décompression

*Portal venous gas and capillary leak syndrom, atypical and potentially severe complications of decompression sickness*

DONCK G., DHAeyer J., BOUAKLINE M., KIEUSSEIAN A., JACOBS D., GUERISSE F. et VAN DER BORGHT W.

Service des Urgences, ISPPC - CHU de Charleroi

## RÉSUMÉ

**Contexte :** Les accidents de décompression (ADD) peuvent prendre des formes très variables. Certaines sont peu fréquentes mais graves comme le syndrome de fuite capillaire (SFC). D'autres, comme l'aéroportie, sont sous-estimées et méconnues.

**Présentation :** Un plongeur amateur de 40 ans est admis après une plongée de 40 mètres pour un ADD de type vestibulaire. Le séjour aux urgences se complique d'un syndrome de fuite capillaire secondaire (SFCS). Une aéroportie est également découverte fortuitement durant la prise en charge.

**Discussion :** Le syndrome de fuite capillaire est une affection rare mais grave, caractérisée par la survenue d'œdème, d'hypotension artérielle, d'hémoconcentration et d'hypoalbuminémie. Sa prise en charge n'est pas clairement définie et varie selon son origine secondaire ou idiopathique. L'incidence de l'aéroportie est sous-estimée, l'imagerie étant rarement indiquée et réalisée avant le traitement par oxygénothérapie hyperbare (OHB). La présence de ce signe radiologique n'est pas corrélée à la gravité dans le cadre de l'ADD.

**Conclusion :** Le syndrome de fuite capillaire secondaire est une entité distincte, nécessitant une prise en charge rapprochée incluant un remplissage prudent et traitement par OHB. Le bénéfice potentiel de l'albumine intraveineuse n'est pas démontré. Contrairement à certaines autres étiologies, l'aéroportie au décours d'un accident de plongée ne semble pas être corrélée avec la gravité. Sous diagnostiquée, elle pourrait nous informer sur la quantité de bulles circulantes, d'autant plus en cas de foramen ovale perméable (FOP).

Rev Med Brux 2023; 44 : 212-215

Doi : 10.30637/2023.21-058

**Mots-clés :** maladie de décompression, syndrome de fuite capillaire, aéroportie

## ABSTRACT

**Context:** The decompression sickness can take many forms. Some are quite rare and could be lethal as the systemic capillary leak syndrome. Others, like portal venous gas, are underestimated.

**Case:** A 40 year old male scuba diver is brought to the emergency for a decompression sickness after a 40 meters deep dive, suffering from acute dizziness which occurred immediately after the dive. Shortly after his arrival, his condition worsened with a systemic capillary leak syndrome. Portal venous gas was found on the CT-scan.

**Discussion:** The systemic capillary leak syndrome is a rare but serious condition, without any diagnostic et therapeutic consensus. Portal venous gas is underestimated and has no correlation with the severity of the decompression sickness.

**Conclusion:** Secondary systemic capillary leak syndrome is a rare but serious and specific condition which should be diagnosed as soon as possible and managed quickly by fluid resuscitation and albumin infusion. Portal venous gas is underdiagnosed and has no correlation with the severity of the decompression sickness, but it could give us information on the number of bubbles in the portal venous system, especially in case of patent foramen ovale.

Rev Med Brux 2023; 44: 212-215

Doi: 10.30637/2023.21-058

**Key words:** decompression sickness, systemic capillary leak syndrom, aeroportiae

## INTRODUCTION

Sous l'eau, la pression ambiante augmente de façon régulière avec la profondeur, 1 atmosphère (ATA) tous les dix mètres de profondeur. Le plongeur inhale de l'air comprimé ou d'autres mélanges, maintenus à la pression ambiante au niveau du détendeur. L'augmentation de pression du gaz respiratoire entraîne la dissolution des gaz neutres inhalés selon la loi de Henry, jusqu'à saturation dans différents compartiments (sang, muscles, graisses). Les gaz dissous s'évacuent par voie alvéolaire au cours de la remontée, processus pouvant nécessiter plusieurs heures et s'effectuant par paliers. La décompression doit respecter non seulement la vitesse de remontée en surface (10 mètres par minute maximum) mais également les paliers obligatoires selon le couple « Profondeur maximum - Temps passé à cette profondeur ». Les protocoles le plus souvent utilisés se basent sur les tables éditées par l'US NAVY ([www.navsea.navy.mil](http://www.navsea.navy.mil)). Aucun protocole de décompression ne garantit l'absence d'accident de plongée. La fréquence des accidents de décompression (ADD) est estimée à 0,01%, sans référence exacte par rapport au pourcentage d'accident dit immérité<sup>1</sup> (accident de décompression sans faute technique démontrée).

L'ADD résulte de la formation de bulles gazeuses pathologiques dans les différents compartiments. L'occlusion et les lésions endothéliales du réseau capillaire par les bulles intravasculaires sont à la base d'une réaction en chaîne incluant une réponse inflammatoire, immunologique et pro-coagulante qui définit la maladie de décompression.

## CAS CLINIQUE

Un patient de 40 ans, plongeur expérimenté, sans antécédent, réalise deux plongées avec un mélange Air (21% d'Oxygène) à 40 mètres de profondeur,

chacune d'une à trois heures d'intervalle. La remontée respecte, sans incident, les paliers de décompression (US Navy) selon l'ordinateur de plongée (Shearwater Perdix).

Dès la sortie de l'eau, le plongeur décrit des vertiges intenses accompagnés de douleurs abdominales. Le diagnostic d'ADD vestibulaire étant suspecté, il est transféré sous oxygénothérapie normobare 100% au Service des Urgences hyperbares du CHU Charleroi. Stable, le patient vertigineux présente un œdème scrotal à l'admission.

Le bilan initial démontre :

- Une hémococoncentration, une hyperleucocytose et une acidose métabolique (tableau) ;
- Une aéroportie diffuse au scanner thoraco-abdominal (figure).

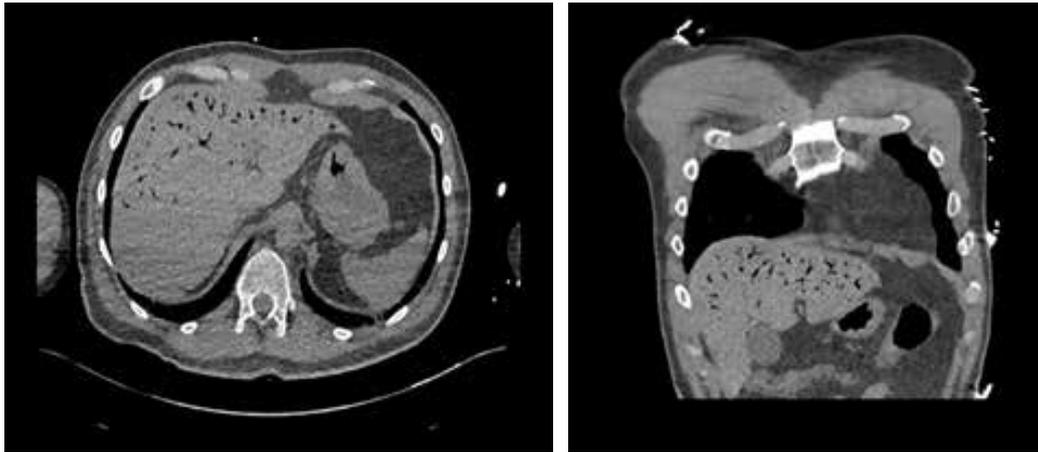
Le patient bénéficie d'une première séance d'oxygénothérapie hyperbare (OHB) selon le protocole COMEX-CX30. Une régression des symptômes est observée et deux séances hyperbares de consolidation sont réalisées dans les 24 h à la pression de 2,5 ATA durant 90 minutes.

Durant la surveillance, le patient développe une tachycardie sinusale associée à une hypotension réfractaire. Les contrôles sanguins objectivent une acidose rapidement résolutive, une hémococoncentration, une hypo-albuminémie, une insuffisance rénale avec hyperkaliémie. Un syndrome de fuite capillaire (SFC) est suspecté, la stabilisation hémodynamique est obtenue après 3500 cc de remplissage (Plasmalyte puis NaCl 0,9%) et perfusion d'albumine 20%. Le patient est ensuite transféré aux soins intensifs et bénéficie de séances hyperbares de consolidation ainsi que d'une prophylaxie anti-thrombotique. Il quitte l'institution après 4 jours avec un suivi à la consultation d'oto-rhino-laryngologie (ORL) sans complication rapportée.

Tableau

### Biologies

	ADMISSION	H+12	H+24	H+36	H+48	NORMES	UNITÉS
FI <sub>O</sub> <sup>2</sup>	27	27	21	21	//	0,21	%
pH	7,29	7,37	7,42	7,45	//	7,35-7,45	PH
PaO <sub>2</sub>	119	85	63	71	//	83-108	mmHg
PaCO <sub>2</sub>	31	23	30	33	//	35-48	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	14,9	13,3	19,5	22,9	//	22-29	mmol/L
LACTATES	2,9	3,6	1,4	1,2	//	<1,3	mmol/L
POTASSIUM	3,2	6,1	4,0	3,0	3,6	3,1-5,1	mmol/L
D-DIMÈRE	1,73	3,85	2,91	2,21	//	0,00-0,50	µg/mL
ALBUMINE	44,7	34,0	28,8	28,6	31,8	32-52	g/dL
TROPONINES	//	//	0,158	0,121	//	>0,030	ng/mL
HÉMATOCRITE	64,5	64,3	53,9	45,1	37,4	40-50	%
HÉMOGLOBINE	21,3	21,5	18,7	15,3	12,6	13-17	g/dL
LEUCOCYTOSE	30,16	33,11	28,54	18,20	12,43	4,00-10,00	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
CRP	<1	126	64	31	28	>5	mg/dL
URÉE	39	62	63	59	30	19-44	mg/dL
CRÉATININE	0,87	1,26	0,91	0,87	0,85	0,72-1,25	mg/dL
GFR	96,9	63,2	92,0	96,9	99,5	>60	ml/min



## DISCUSSION

Le syndrome de fuite capillaire secondaire (SFCS) est une complication rare mais potentiellement létale de la maladie de décompression. Son incidence est inconnue et varie selon son origine. Habituellement décrit dans un contexte de sepsis, d'autres origines plus rares sont connues<sup>2</sup> : auto-immune, hémopathies, médicamenteuse, virale, post-opératoire, idiopathique (syndrome de Clarkson)... A notre connaissance, seuls quelques cas de SFCS sont décrits dans la littérature au décours d'une plongée récréative<sup>3</sup>. Il convient d'éliminer une cause alternative, même si le contexte de décompression oriente le praticien.

Le SFC se caractérise par l'association d'œdèmes, d'hypotension, d'hémoconcentration et d'hypoalbuminémie pouvant mener au choc hypovolémique<sup>2</sup>. Cliniquement, seul un œdème scrotal est trouvé à l'admission. L'hémoconcentration est traduite par l'élévation de l'hémoglobine (21,3 g/dL) et de l'hématocrite (64,5%). L'hypoalbuminémie (28 g/dL) est observée après 24 h tout comme la dégradation de la fonction rénale et l'instabilité hémodynamique qui suivra.

Deux phénomènes sont avancés par Lounge *et al.*<sup>4</sup> pour expliquer le mécanisme du SFC secondaire à l'ADD :

- Une ischémie provoquée par l'effet occlusif des bulles dans la circulation ;
- Une réaction secondaire liée à l'interaction des bulles avec l'endothélium vasculaire entraînant la réaction immuno-inflammatoire responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les différents types de SFC partagent un mécanisme physiopathologique commun : une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant la fuite liqui-

dienne vers l'espace extracellulaire. La capacité de l'endothélium à servir de barrière dépend de l'intégrité des liens intercellulaires. Deux types de jonction assurent la liaison des cellules endothéliales entre elles, les jonctions serrées et les jonctions adhérentes (JA). Le rôle des JA semble déterminant pour assurer la jonction intercellulaire endothéliale et donc de la perméabilité. Pour expliquer le SFC, Sidall *et al.*<sup>5</sup> propose une perturbation des JA par les médiateurs de la cascade inflammatoire, le sepsis et les cytokines individuelles étant connus pour affaiblir le fonctionnement des JA en interagissant avec les cadhérines, composant majeur de ces dernières.

La prise en charge multidisciplinaire du SFCS à l'ADD associe l'OHB et le remplissage prudent, au risque d'aggraver la fuite capillaire<sup>6,7</sup>. Les cristalloïdes sont privilégiés, sans consensus établi. Gempp *et al.*<sup>8</sup> en 2014 propose l'administration d'albumine 20% (400 cc/24 h), ce qui a été suivi dans le cas présent. Cependant le potentiel bénéfique de l'albumine intraveineuse (IV) n'est pas démontré.

Ce cas clinique se distingue également par la découverte fortuite d'une aéroportie, définie par la présence de gaz dans le réseau veineux porte et ses ramifications en imagerie. Connue depuis des décennies, son pronostic et traitement dépendent de son origine<sup>9</sup>. Considérée comme un facteur de sévérité dans certaines de ses étiologies habituelles (nécroses intestinales, pathologies inflammatoires abdominales, iatrogènes...), elle est peu décrite dans le cadre de l'ADD et sans corrélation établie avec la gravité, répondant bien à l'OHB. L'imagerie n'étant généralement pas indiquée en première intention dans l'ADD, son incidence est incertaine et probablement sous-estimée<sup>10</sup>. Sa présence pourrait nous informer sur la quantité de bulles circulantes.

## CONCLUSION

Le SFC est une complication rare mais grave de l'ADD, nécessitant un diagnostic rapide et une prise en charge rapprochée, incluant un remplissage prudent de cristaalloïde et une OHB. Il n'y pas de consensus concernant le remplissage et le bénéfice potentiel de l'albumine IV n'est pas démontré. L'incidence de l'aéroportie est sous-estimée et sans corrélation établie avec la gravité dans le cadre de l'ADD, contrairement à certaines de ses étiologies. Cependant elle pourrait nous informer sur la quantité de bulles circulantes, d'autant plus en cas de foramen ovale perméable.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Broussolle B, Méliet JL, Coulange M. Physiologie et Médecine de la Plongée. 2<sup>nd</sup> édition. Paris, Ellipses 2006.
2. Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L. Syndrome de fuite capillaire idiopathique et formes secondaires: une revue systématique de la littérature [Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: A systematic review of the literature]. Rev Med Interne. 2015;36(6):386-94.
3. Morin J, Simon K, Chadelaud F, Delarbre D, Druelle A, Blatteau JE. Syndrome de fuite capillaire secondaire à un accident de décompression: à propos d'un cas [Capillary leak syndrome secondary to decompression sickness: A case report]. Rev Med Interne. 2019;40(1):38-42.
4. Louge P, Gempp E, Constantin P, Hugon M. Prise en charge des accidents de décompression médullaire en plongée sous-marine: actualités en 2010 [Current management of diving-related spinal cord decompression sickness in 2010]. Presse Med. 2010;39(7-8):778-85.
5. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. Kidney Int. 2017;92(1):37-46.
6. Klapa S, Meyne J, Kähler W, Tillmans F, Werr H, Binder A, Koch A. Decompression illness with hypovolemic shock and neurological failure symptoms after two risky dives: a case report. Physiol Rep. 2017;5(6):e13094.
7. Homsy M, Bounds C, Glover M, Castledine B, Martindale T. Case report: Physiological changes due to a rapid ascent from 55 metres underwater. J Intensive Care Soc. 2021;22(1):88-91.
8. Gempp E, De Maistre, Louge P. Serum albumin as a biomarker of capillary leak in scuba divers with neurological decompression sickness. Aviat Space Environ Med 2014;85:1-4.
9. Kearns K, Tran Van D, Alberti N, Fontaine B, Fritsch N. L'aéroportie: bloc ou pas bloc? [Hepatic portal venous gas: surgery or not surgery?]. Ann Fr Anesth Reanim. 2013;32(11):803-6.
10. Caldwell M., Jacobs D., Locantore G. Découverte fortuite d'une aéroportie chez un plongeur victime d'accident de décompression. Annales françaises de médecine d'urgence. 2016;6(2):116-8.

*Travail reçu le 20 août 2021; accepté dans sa version définitive le 22 mars 2022.*

### AUTEUR CORRESPONDANT :

G. DONCK  
ISPPC - CHU de Charleroi  
Service des Urgences  
Boulevard Zoé Drion, 1 - 6000 CHARLEROI  
E-mail : gery.donck@chu-charleroi.be

# Une pneumonie d'hypersensibilité mimant une tuberculose miliaire chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ : à propos d'un cas de diagnostic difficile

*Hypersensitivity pneumonitis mimicking miliary tuberculosis in a patient with history of recent TNF inhibitor use*

RAIMO M.<sup>1</sup>, COUTURIER B.<sup>2</sup>, NOLARD N.<sup>3</sup>, BONDUE B.<sup>3</sup> et DE VUYST P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine interne, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>2</sup>Service de Médecine interne, CUB - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>3</sup>Service de Pneumologie, CUB - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

La pneumopathie d'hypersensibilité (PH) est une maladie complexe et hétérogène pour laquelle il manque actuellement de critères standardisés tandis que les guidelines les plus récentes suggèrent des algorithmes diagnostiques centrés sur la discussion multidisciplinaire. Le CT scanner haute résolution (HRCT), le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et les biopsies trans-bronchiques (BTB) intègrent le raisonnement du clinicien au même titre que l'anamnèse et l'examen clinique.

Nous rapportons le cas d'un patient chez qui l'approche multidisciplinaire a été résolutive au vu des multiples éléments diagnostiques confondants. Un homme de 31 ans originaire du Maghreb, précédemment traité par adalimumab dans le cadre d'une maladie de Crohn, a eu un diagnostic de tuberculose miliaire posé sur la base de symptômes respiratoires (dyspnée, toux productive) et systémiques (transpirations nocturnes, pyrexie, perte de poids) et d'un d'infiltrat micronodulaire au CT scanner thoracique. Lors de la récurrence des symptômes, la recherche diagnostique a été initialement rendue difficile par les résultats contradictoires du LBA, à prédominance neutrophilique et par l'absence d'images typiques au HRCT. Une nouvelle exposition à l'agent suspecté responsable, l'*Amyloporia xantha*, ubiquitaire dans l'appartement, a déterminé l'apparition de signes biologiques et radiologiques plus classiquement associés à la PH. La discussion collégiale au fil de l'hospitalisation a permis de confirmer le diagnostic et l'amélioration clinique après éviction de l'antigène.

Rev Med Brux 2023; 44 : 216-220

Doi : 10.30637/2023.22-012

**Mot-clés :** pneumopathie d'hypersensibilité, diagnostic, adalimumab, tuberculose miliaire

## ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis is a complex and heterogeneous disorder that lacks diagnostic standardized criteria and for which the most recent guidelines foresee diagnostic algorithms based on multidisciplinary discussions. Complementary examinations such as high-resolution CT scan (HRCT), bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchial biopsies (TBLB) are as effective as history taking and clinical examination in supporting the clinician's thought process towards the diagnosis.

We report the case of a patient for whom a multidisciplinary approach has been fundamental for the resolution of the case itself, given the multiple deceptive diagnostic elements. A 31-year-old male patient from Maghreb, previously treated with *adalimumab* for Crohn's disease, was diagnosed with miliary tuberculosis based on respiratory (dyspnea, productive cough), and systemic symptoms (night sweating, pyrexia, weight loss) and a micronodular infiltrate found by thoracic CT scan. At recurrence of his symptoms, determining the diagnosis was difficult because of contradictory BAL results (predominance of neutrophilic cells) and atypical HRCT images. A new exposure to the suspected agent, *Amyloporia xantha*, ubiquitous in his apartment, caused the recrudescence of symptoms with biological findings and radiological signs usually associated with PH. The multidisciplinary approach, during the hospitalization period, allowed confirming the diagnosis and patient's clinical status improvement after the eviction of the aforementioned antigen.

Rev Med Brux 2023; 44: 216-220

Doi: 10.30637/2023.22-012

**Key words:** hypersensitivity pneumonitis, diagnosis, adalimumab, miliary tuberculosis

## INTRODUCTION

Nous présentons un cas clinique qui illustre la complexité du diagnostic d'une pneumopathie d'hypersensibilité avec plusieurs éléments diagnostiques atypiques qui avaient initialement orienté vers une pathologie infectieuse. La discussion collégiale, comme souligné par les plus récentes guidelines<sup>1,2</sup> a été résolutive pour orienter la prise en charge.

## CAS CLINIQUE

Un patient de 31 ans originaire du Maghreb se présente aux urgences d'un hôpital non universitaire pour dyspnée au moindre effort, toux grasse, pyrexie, transpirations nocturnes occasionnelles en aggravation progressive depuis 3 mois, associées à une perte de poids. On note parmi les antécédents une maladie de Crohn diagnostiquée un an et demi plus tôt, traitée initialement avec des corticostéroïdes et de l'azathioprine puis par adalimumab. Un test cutané à la tuberculine et un test de libération d'interféron gamma (IGRA) s'étaient avérés négatifs avant l'instauration du traitement. Contre avis médical, le patient a arrêté son traitement chronique 3 mois avant le début des symptômes actuels.

Le patient est chauffeur de bus, hétérosexuel et non marié. Il vit seul dans un appartement, ne fume pas, ne boit pas d'alcool et ne consomme pas de drogues. Aucun hobby impliquant un contact avec des animaux et aucune allergie ne sont retenus. Il a voyagé au Maroc 2 mois auparavant. A l'examen physique, on trouve des crépitements pulmonaires diffus. Le bilan sanguin révèle une leucocytose ( $13,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , VN  $3,5-11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) à prédominance neutrophile, sans excès d'éosinophiles (0,7%), une élévation de marqueurs inflammatoires (CRP 74 mg/L, VN  $< 5$ ) et une légère hyponatrémie (132 mmol/L, VN 136-145). La gazométrie montre une hypoxémie avec une hyperventilation compensatoire ( $p\text{O}_2$  59 mmHg (VN 75-104), pH 7,47 (VN 7,35-7,45),  $p\text{CO}_2$  30 (VN 32-45)) nécessitant l'administration d'oxygène. La radiographie thoracique montre des opacités micronodulaires bilatérales disséminées confirmées par le CT scanner thoracique et suggestives d'une tuberculose miliaire. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) montre un infiltrat pauci-cellulaire (Globules blancs (GB)  $60/\mu\text{L}$ ) à prédominance neutrophilique (31 PMN soit 51%) mais également 33% de lymphocytes. Un panel PCR d'agents pathogènes respiratoires courants (*Adénovirus*, *Bocavirus*, *Cytomegalovirus*, *Coronavirus (229E, NL63, OC43 et HKU-1)*, *HSV (1 et 2)*, *HHV6*, *VZV*, *RSV (A et B)*, *Entérovirus*, *Entérovirus D68*, *Influenza A (H3 et H1-2009)*, *Influenza B*, *Métapneumovirus humain*, *Parainfluenza virus (1,2,3 et 4)*, *Rhinovirus*, *Parechovirus*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*) et pour le *Mycobacterium tuberculosis* revient négatif sur le matériel du LBA. Compte tenu de la présentation radiologique typique et des antécédents d'utilisation d'inhibiteurs

de TNF $\alpha$ , le patient est hospitalisé avec un diagnostic de tuberculose miliaire et une quadrithérapie antituberculeuse (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) est débutée. En raison d'une sérologie légèrement positive pour *Mycoplasma pneumoniae* (IgM 11 (VN  $< 10$ ), IgG 67 (VN  $< 10$ )), un traitement par clarithromycine est ajouté pour une période de 14 jours. Pendant le séjour à l'hôpital, le patient présente une résolution progressive de la fièvre et une amélioration des symptômes respiratoires avec un sevrage progressif de l'oxygène, ce qui permet un retour au domicile au J8 avec un suivi ambulatoire programmé.

Quatre jours après sa sortie de l'hôpital, le patient revient à nouveau aux urgences en se plaignant d'une récurrence des symptômes respiratoires et l'apparition de diarrhées. La prise de sang révèle une recrudescence des marqueurs inflammatoires (CRP 97 mg/L, VN  $< 5$ ). Une radiographie pulmonaire s'avère inchangée. Une tomographie abdominale montre des signes d'iléite. Une poussée de la maladie de Crohn est suspectée et le patient est à nouveau hospitalisé avec un traitement proposé par corticoïdes que le patient refuse. Le patient décide de sortir d'hospitalisation le lendemain contre avis médical.

Cinq jours plus tard, le patient se présente aux urgences de notre hôpital universitaire avec une symptomatologie respiratoire (dyspnée sévère, toux productive, douleurs pharyngées et thoraciques), pyrexie au domicile et transpiration profuse. Le patient a continué à prendre le traitement antituberculeux. À l'examen physique, on note une tachypnée associée à une saturation en oxygène à 92% à l'air ambiant, confirmée par gazométrie ( $p\text{O}_2$  63 mmHg, pH 7,44,  $p\text{CO}_2$  43 mmHg). L'auscultation révèle des crépitements pulmonaires diffus, surtout aux bases. Le bilan sanguin montre des marqueurs inflammatoires élevés (CRP 110 mg/L, VN  $< 5$ ). La radiographie pulmonaire montre des opacités micronodulaires bilatérales diffuses (figure 1) et le scanner thoracique, une micronodulation diffuse compatible avec une tuberculose miliaire ou une pneumonie virale, des opacités macronodulaires principalement dans les régions supérieures et des adénopathies hilaires (figure 2). Un test rapide sur écouvillon nasal est positif pour le virus respiratoire syncytial (RSV). Un LBA montre une cytologie inflammatoire (GB  $1100/\mu\text{L}$ ) à prédominance neutrophilique (46%), absence de lymphocytes (0%), macrophage 33% et 15% de monocytes. Le panel respiratoire PCR réalisé sur le LBA revient positif pour le RSV mais s'avère encore négatif pour *Mycobacterium tuberculosis* et pour tout autre pathogène. Le patient est hospitalisé avec un diagnostic provisoire de pneumonie virale à RSV exacerbant une tuberculose miliaire. Le traitement antituberculeux est poursuivi et la clarithromycine est arrêtée.

L'évolution clinique atypique avec une initiale amélioration puis une récurrence des symptômes respiratoires et systémiques à 15 jours du début du traitement antituberculeux mène toutefois à une remise en question du diagnostic. Un test de libération d'interféron

Figure 1

Radiographie du thorax : infiltrats micronodulaires bilatéraux.



Figure 2

Scanner du thorax : micronodulation diffuse.

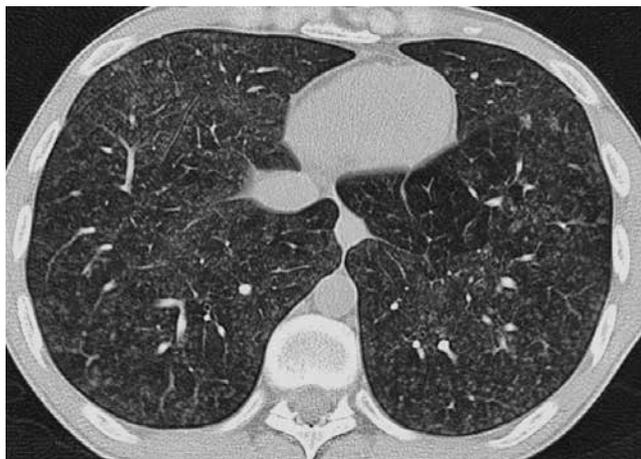
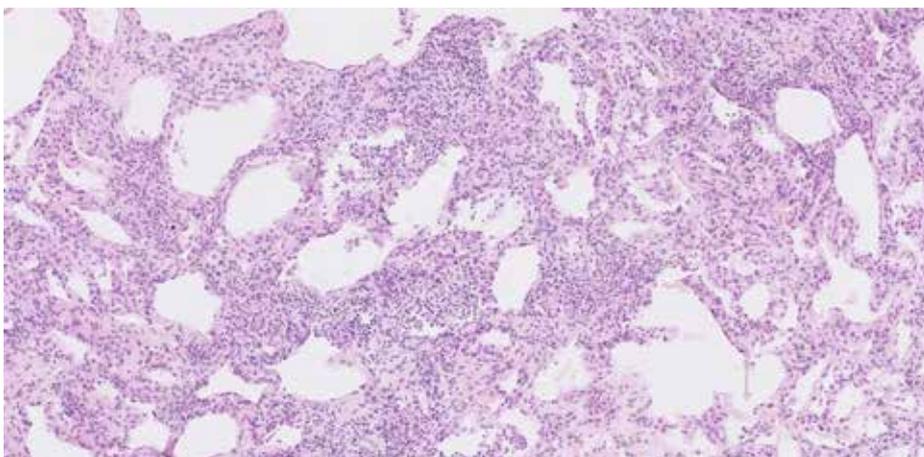


Figure 3

Cryobiopsies transbronchiques : pneumonie organisée avec infiltrat lymphocytaire.



gamma (Interferon gamma release assay, IGRA) est refait et s'avère encore une fois négatif. Le fond d'œil et l'échographie hépatique sont normales ce qui suggère l'absence de tuberculose extra pulmonaire. Devant l'impasse diagnostique et après concertation collégiale, une BTB est réalisée au cinquième jour. L'analyse cytologique est en faveur d'une alvéolite neutrophilique et l'analyse histologique montre une pneumonie interstitielle non spécifique (PINS) avec un infiltrat mixte neutrophilique et lymphocytaire et l'absence de granulome. Les recherches microbiologiques sont négatives. Entre-temps, l'état clinique du patient s'améliore rapidement, lui permettant de sortir pour le week-end. Cependant, en moins de 24 h, le patient revient à l'hôpital avec toux, dyspnée, frissons, fièvre et hypoxémie. Un scanner thoracique montre une réduction des images micronodulaires mais une augmentation des opacités en verre dépoli. Un nouveau LBA montre une prédominance lymphocytaire (38%), 36% de neutrophiles et 26% de macrophages. Des cryobiopsies transbronchiques mettent en évidence d'importants remaniements inflammatoires interstitiels caractérisés par la présence de très nombreux lymphocytes et de quelques bourgeons fibroblastiques intralvéolaire, image compatible avec une pneumonie organisée (figure 3). À ce stade, une pneumonie d'hypersensibilité est évoquée. Le patient est réinterrogé sur d'éventuelles expositions (contact avec oiseaux ou autres animaux, moisissures au domicile) qu'il nie avoir. La recherche de précipitines (anticorps anti-*Alternaria*, anti-*Micropolyspora vulgaris*, anti-*Micropolyspora faeni*, anti-*Mucor*, anti-*Penicillium*, anti-*Aspergillus fumigatus*, anti-déjections canari/perroquet/perruche/pigeon) est négative par immunodiffusion. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent des troubles ventilatoires mixtes modérément sévères (CVL 3,42 L soit 58% valeur théorique (VT), CVL 3,42 L soit 60% VT, VEMS 2,49 L soit 53% VT, DEM 25-75 1,76 L/s soit 35% VT avec une DLCO modérément abaissé à 17,45 ml/min/mmHg soit 46% VT). Une enquête à domicile est réalisée vu la haute suspicion de présence d'un allergène responsable de la pathologie. Les prélèvements microbiologiques réalisés dans l'appartement humide révèlent en plus

de certaines espèces fongiques communes d'intérieur, une espèce largement prédominante, *Amyloporia Xantha*, dans toutes les pièces, surtout dans l'air. En raison des défis liés à la culture de cette espèce, son identification n'est obtenue que par analyse génétique et donc le sérodiagnostic centré sur la recherche de précipitines spécifiques pour cette espèce ne peut pas être réalisée. Devant les différents résultats, on retient le diagnostic de pneumonie d'hypersensibilité. Le traitement antimycobactérien est interrompu et le patient est invité à déménager. Cela permet une amélioration progressive des symptômes et des images radiologiques 2 mois plus tard.

## DISCUSSION

La pneumopathie d'hypersensibilité (PH) est une maladie immune complexe et hétérogène. La physiopathologie est celle d'un phénomène allergique pour lequel un agent externe est capable d'induire une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes Th1, différemment des autres pathologies allergiques (principalement l'activation des lymphocytes Th2), ceci expliquant les présentations cliniques mimant parfois des maladies infectieuses<sup>3</sup>.

Dans la littérature, on retrouve de plus en plus d'agents incriminés (agents animaux, végétaux, microbiologiques, voire chimiques)<sup>4</sup>. Le rôle d'un trigger environnemental, par exemple un agent infectieux comme un virus respiratoire, pourrait expliquer la perte de tolérance immunitaire de la part d'un individu génétiquement prédisposé et le développement de la pathologie<sup>5</sup>. Dans ce cas-ci, l'exposition aux médicaments immuno-modulateurs comme l'anti-TNF  $\alpha$  a été évoqué<sup>6</sup>. L'ancienne classification en forme aiguë, subaiguë et chronique a été substitué par la division des patients atteints d'une forme non fibrotique de ceux atteints de fibrose sur base des éléments cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques<sup>1,2</sup>.

Le diagnostic différentiel de la PH nécessite une approche multidisciplinaire capable d'intégrer à l'anamnèse et l'examen cliniques les différents résultats des examens complémentaires vu l'absence de critères diagnostiques standardisés. Les plus récentes recommandations de pratique clinique publiées par la ATS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Torax*)<sup>1</sup> et par l'*American College of Chest Physicians*<sup>2</sup> soulignent le rôle de la discussion collégiale et proposent des algorithmes décisionnels<sup>7</sup>.

Les deux premiers éléments de ces algorithmes sont l'évaluation de l'exposition à un antigène potentiellement inducteur et les images au HRCT. Pour le premier élément une anamnèse rigoureuse, des questionnaires adaptés et la recherche des précipitines plasmatiques (malgré leur modeste sensibilité et spécificité, respectivement de 83% et 68%)<sup>1</sup> sont les moyens proposés. Dans le cas de notre patient, aucun de ces éléments n'avait initialement pu orienter le diagnostic. La recrudescence des symptômes lors

du retour au domicile a été un indice majeur de suspicion de la PH. La présence d'une espèce fongique, *Amyloporia Xantha*, de façon ubiquitaire dans l'appartement a fait suspecter son rôle étiologique, malgré l'absence de cas rapportés dans la littérature. La recherche de précipitines spécifiques aurait pu confirmer le diagnostic mais les défis liés à la culture de l'espèce ne l'ont pas permis. L'imagerie par HRCT montre le plus souvent dans la forme non fibrotique, des images en verre dépoli, parfois avec un aspect en mosaïque, plus rarement des micronodules centrolobulaires ou un aspect de pneumonie organisée<sup>8</sup>. Dans notre cas, l'aspect typique en verre dépoli n'a pu être mis en évidence qu'après le dernier retour au domicile ce qui a rendu le diagnostic plus complexe.

Le recours au lavage broncho alvéolaire à la recherche d'une lymphocytose occupe une place différente dans les deux algorithmes. Pour la ATS/JRS/ALAT, le LBA doit être réalisé préalablement à la discussion multidisciplinaire. Au contraire pour l'*American College of Chest Physicians*, un patient qui présente une clinique, un facteur d'exposition et une imagerie typique peut ne pas devoir réaliser le LBA et la décision est en effet soumise à la concertation multidisciplinaire.

Dans notre cas clinique, les données relatives au LBA ont été confondantes au départ, expliquant l'errance diagnostique et le recours à plusieurs reprises à la discussion multidisciplinaire. En effet, à l'arrivée dans notre hôpital, la cytologie du LBA était purement neutrophilique et ce n'est que sur le deuxième LBA, après la nouvelle exposition à l'antigène au domicile, que la lymphocytose (> 30%) a pu être retrouvée. L'épiphénomène de l'infection aiguë à RSV pourrait expliquer la prédominance neutrophilique dans le LBA<sup>9</sup>. A posteriori, déjà sur le premier LBA, une lymphocytose avait pu être observée, attribué à tort à une tuberculose miliaire.

Le LBA garde son intérêt dans l'exclusion des agents infectieux, particulièrement ceux dont la mortalité est élevée en l'absence de traitement, comme la tuberculose qui doit être évoquée devant un infiltrat micronodulaire. La possibilité d'une anergie cutanée au test à la tuberculine et une négativité de l'IGRA chez les patients atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente doivent également être tenus en compte et ne permettent pas d'exclure l'infection<sup>10</sup>.

Le recours aux biopsies pulmonaires devrait être réservé aux cas pour lesquels le diagnostic reste non défini après la discussion collégiale et évaluation des risques et des bénéfices<sup>1,2</sup>. Pour la forme non fibrotique, 4 éléments clés sont classiquement retrouvés : 1) l'atteinte des petites voies aériennes ; 2) un infiltrat interstitiel cellulaire uniforme ; 3) à prédominance lymphocytaire et 4) la présence de granulomes et/ou cellules géantes multi-nuclées (son absence n'excluant pas le diagnostic). D'autres éléments, comme des foyers de pneumonie organisée peuvent supporter le diagnostic. Ces critères étaient présents dans les cryobiopsies réalisées lors de la réadmission à l'hôpital, mais absentes sur les premières BTB.

## CONCLUSION

Ce cas illustre la complexité du diagnostic de certains cas atypiques de PH. Au-delà de la variabilité inter-individuelle de la pathologie, il faut considérer également l'évolution temporelle des signes cliniques et paracliniques, en remettant en question les hypothèses sur base des nouveaux éléments. La discussion multidisciplinaire a alors un rôle central et permet de résoudre l'errance diagnostique.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M *et al.* Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:e36-e69.
2. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M *et al.* Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021;160:595-615.
3. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012;142(1):208-17.
4. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314-24.
5. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 I):1316-22.
6. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A *et al.* Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):256-64.
7. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210169.
8. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F *et al.* Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):952-8.
9. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):4991-5019.
10. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E *et al.* Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.

Travail reçu le 18 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 27 mai 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. RAIMO  
Institut Jules Bordet  
Service de Médecine interne  
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles  
E-mail : miche.raimo@gmail.com

# Découverte fortuite d'une triple thrombophilie, suite à un arrêt cardiaque chez une patiente de 20 ans

*Incidental finding of triple thrombophilia, following cardiac arrest in a 20-year-old patient*

WILMIN S. et PRESEAU T.

Service des Urgences-SMUR, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Les thrombophilies peuvent avoir des conséquences parfois sévères, même chez des jeunes patients. Nous décrivons un arrêt cardiaque secondaire à une embolie pulmonaire massive, survenu brutalement devant témoin chez une patiente de 20 ans sans antécédents connus. Après une réanimation immédiate et prolongée, elle survivra et pourra mener une vie normale par la suite. Suite à cet événement, un bilan de thrombophilie a montré une triple thrombophilie associant un déficit sévère en protéine S (13 %, norme 55-124), une hyperhomocystéinémie (48,7 µMol/l, norme 5-15) et une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine 20210A. La mère de la patiente avait déjà présenté une thrombose veineuse profonde. On avait alors mis en évidence un déficit en protéine S (12 %, norme 55-124), sans toutefois réaliser de dépistage familial systématique. Le bilan familial a révélé que la sœur de la patiente était porteuse de la même anomalie génétique que sa mère.

Ce cas nous fait repenser la question du dépistage systématique des thrombophilies en cas d'épisode thromboembolique sévère, ainsi que de l'extension du bilan chez les autres membres d'une famille d'un sujet atteint. Le rapport coût/bénéfice d'une telle pratique reste cependant dans certains cas désavantageux.

Rev Med Brux 2023; 44 : 221-224

Doi : 10.30637/2023.22-006

Mots-clés : arrêt cardiaque, embolie pulmonaire, thrombophilie

## ABSTRACT

Thrombophilias can sometimes have severe consequences, even in young patients. We describe a cardiac arrest secondary to a massive pulmonary embolism, which occurred suddenly in front of a witness in a 20-year-old patient with no known history. After immediate and prolonged resuscitation, she will survive and be able to lead a normal life. Following this event, a thrombophilia assessment showed a triple thrombophilia associating a severe deficiency in protein S (13 %, normal range 55-124), hyperhomocysteinemia (48.7 µMol/l, normal range 5-15) and a heterozygous mutation of the prothrombin 20210A gene. The patient's mother previously presented with deep vein thrombosis. A protein S deficiency (12 %) was revealed, without however carrying out systematic family screening. The familial work-up revealed that the patient's sister was carrier of the same genetic anomaly as her mother.

This case raises the question of systematic screening for thrombophilia in the event of a severe thromboembolic episode, as well as the extension of the assessment to other family members of an affected subject. However, the cost/benefit ratio of such a practice remains disadvantageous in some cases.

Rev Med Brux 2023; 44: 221-224

Doi : 10.30637/2023.22-006

Key word : cardiac arrest, pulmonary embolism, thrombophilia

## INTRODUCTION

Virchow a décrit en 1858 les 3 facteurs prédisposant à une thromboembolie : une stase sanguine, une lésion de la paroi vasculaire et une anomalie thrombogène de la coagulation (autrement dit une thrombophilie)<sup>1</sup>. Il existe plusieurs types de thromboses :

- Les thromboses artérielles : elles sont souvent liées à une rupture de la monocouche endothéliale, mettant en contact le sang (contenant des facteurs d'hémostase) avec une plaque d'athérome qui active ces facteurs. Dans ce processus, la génétique n'a que peu d'influence<sup>2</sup> ;
- Les thromboses veineuses : elles sont liées à l'accumulation et l'activation de facteurs de la coagulation, favorisées par la stase. Ces thromboses sont plus souvent associées à des thrombophilies d'origine génétique<sup>3</sup>.

Nous décrivons un arrêt cardiaque au décours d'une embolie pulmonaire chez une jeune patiente sans antécédents, chez qui le bilan mettra en évidence une triple thrombophilie.

## CAS CLINIQUE

Une patiente de 20 ans, en surcharge pondérale (IMC [indice de masse corporelle] 26,5), présente depuis un mois une asthénie croissante et plusieurs malaises lipothymiques avec hyperventilation. Sans antécédent, elle ne prend aucun traitement et pas de contraception orale. Elle est porteuse d'un stérilet au lévonorgestrel.

Depuis une semaine, elle se plaint d'une douleur au niveau de la jambe gauche, traitée par anti-inflammatoires. Brutalement, la patiente présente une dyspnée avec des diarrhées et des épigastralgies, suivie d'une syncope, qui motive ses parents à appeler le 112. A l'arrivée des secours, la patiente est consciente, anxieuse et pâle, avec une polypnée (fréquence respiratoire entre 40 et 50/min) et présente un signe de Trousseau. Elle décrit un stress lié à ses examens scolaires.

L'agitation rendant difficile la mesure des paramètres, il est décidé d'administrer une anxiolyse par lorazepam, en lui faisant réinhaler le dioxyde de carbone expiré. Une fois assise, la patiente se calme. Un électrocardiogramme révèle une fibrillation auriculaire rapide, méconnue. Rapidement, la patiente perd conscience. Le diagnostic d'arrêt cardiaque avec activité électrique sans pouls est posé, et une réanimation cardiopulmonaire est entamée. Au bout de 46 minutes et 3 reprises d'activité cardiaque spontanée non maintenues, une activité circulatoire stable est restaurée. La mesure du dioxyde de carbone expiré après réanimation ne dépasse pas les 13 mm de Hg. La patiente est alors transférée aux Urgences.

L'électrocardiogramme montre un aspect S1Q3 compatible avec une embolie pulmonaire et l'échographie cardiaque montre une dilatation du ventricule droit avec un mouvement paradoxal du septum interventriculaire. La gazométrie artérielle met en

évidence un pH à 6,73 avec une hyperlactatémie à 18 mmol/l. Devant la haute suspicion clinique d'embolie pulmonaire, une thrombolyse est débutée (14000 unités de ténecteplase).

Aux soins intensifs, on diagnostique une thrombose de la veine poplitée gauche. Une anticoagulation par héparine non fractionnée à dose thérapeutique est instaurée pendant 48 h, relayée ensuite par de l'héparine de bas poids moléculaire, également à dose thérapeutique (nadroparine 0,8 ml). Après trois jours, la patiente est transférée en cardiologie. Quatre jours après l'arrêt cardiaque, un relai par une anticoagulation orale est instauré. La patiente prend durant 3 semaines du rivaroxaban (antiXa) à la dose de 15 mg 2x/j ; par la suite, la posologie est adaptée à 20 mg 1x/j. L'évolution est favorable au niveau de la clinique et de l'imagerie. La patiente quitte l'hôpital 5 jours après son admission, avec une autonomie normale.

Après 4 semaines, un bilan de thrombophilie est réalisé. On note chez la mère de la patiente un épisode de thrombose veineuse profonde du membre inférieur, sous contraceptif œstroprogestatif, à l'âge de 39 ans. Le bilan réalisé à l'époque avait révélé un déficit en protéine S (12 %, norme 55-124). Chez la patiente, le bilan révèle également un déficit en protéine S (13 %) associé à une hyperhomocystéinémie (48,7  $\mu\text{Mol/l}$ , norme 5-15) ainsi qu'une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine A20210. Il est alors décidé de poursuivre l'anticoagulation au long court ainsi qu'une supplémentation en acide folique, vitamine B6 et B12 dans le cadre de l'hyperhomocystéinémie. Le bilan familial permet d'identifier un déficit en protéine S chez la sœur de la patiente.

La patiente est revue en consultation 3 mois plus tard. A ce moment, le taux de protéine S est remonté à 15 %. L'hyperhomocystéinémie s'est normalisée à 12,20  $\mu\text{Mol/l}$ . L'anticoagulation de longue durée a été poursuivie de la façon suivante : 3 à 6 mois de rivaroxaban à 20 mg, puis réduction de la dose à 10 mg, associé à la supplémentation vitaminique déjà prescrite. L'évolution de la patiente est, par la suite, favorable. Elle pratique depuis une activité physique régulière, sans dyspnée.

## DISCUSSION

Notre patiente était porteuse de 3 mutations génétiques : un déficit en protéine S (13 %, norme 55-124), une hyperhomocystéinémie (48,7  $\mu\text{Mol/l}$ , norme 5-15) et une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine 20210A. Elle ne prend pas de contraception orale à base d'œstroprogestatifs (connus pour réduire le taux de protéine S), mais portait un stérilet au lévonorgestrel qui n'est selon la littérature pas source de thrombose. Cette patiente n'avait présenté aucun événement thromboembolique auparavant. Seul un déficit en protéine S (12 %) était déjà connu chez la mère.

La survenue d'un événement thrombotique chez un patient porteur d'une mutation source de thrombo-

phylie est souvent liée à la coexistence de causes génétiques et acquises<sup>4</sup>. Cette combinaison de facteurs de thrombose n'est pas rare dans la population générale<sup>1</sup>. Dans notre cas, la patiente étant en révision pour ses examens, elle était assez sédentaire, ce qui aurait pu favoriser une stase veineuse probablement responsable de la thrombo-embolie en association avec la prédisposition génétique. Elle présentait également une légère surcharge pondérale (IMC 26,5) qui est, tout comme l'inflammation, un facteur acquis de thrombose<sup>5</sup>.

Certains patients présentant des mutations thrombophiliques ne font jamais de thromboses, ou uniquement à un âge avancé. D'autres peuvent présenter des thromboses graves, dès le jeune âge<sup>6</sup>. Le risque d'événement thrombotique est très variable selon les thrombophilies. Il est cependant faible pour les thrombophilies les plus courantes comme la mutation de la prothrombine.

Les présentations classiques d'une thrombophilie sont la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire<sup>7</sup>. Pour rappel, l'embolie pulmonaire n'est pas si exceptionnelle. Il faut y songer chez un patient jeune se plaignant de dyspnée aiguë, paraissant « anxieux », avec une hypoxie, une pâleur marquée, une tachycardie, une fibrillation auriculaire ou de l'agitation. En dehors de ces présentations classiques, la thrombophilie est parfois responsable de thromboses dans des localisations inhabituelles. Ceci entraîne alors des manifestations atypiques et un diagnostic difficile<sup>6</sup>.

Dans tous les cas, il faut bien étudier l'histoire du patient et de sa famille, à la recherche de thromboses inaperçues. Ceci permettra peut-être de soupçonner une thrombophilie. Seule une analyse génétique permet cependant d'établir le diagnostic avec certitude et d'évaluer le risque de récurrence<sup>2</sup>. Celle-ci devrait être faite seulement après 3 mois d'anticoagulation pour les thromboses aiguës (grade 2B)<sup>5</sup>. Le dépistage systématique des thrombophilies reste source de discussions, en raison d'un rapport coût/bénéfice défavorable<sup>8</sup>. En effet, la fréquence des maladies thromboemboliques de l'adulte reste très faible (1 cas pour 1.000 habitants par an)<sup>2</sup>. Toutefois, ce screening permettrait de prévenir des accidents thrombotiques parfois graves chez des patients jeunes dans une famille à risque. Les experts s'accordent sur le fait qu'un dépistage de thrombophilie chez chaque sujet présentant une thrombose veineuse isolé (TVP) n'a que peu d'intérêt<sup>7</sup>. Pour les patients victimes d'un accident thromboembolique sans histoire familiale de thrombose, le screening est indiqué en cas de thrombose avant l'âge de 45 ans ainsi qu'en cas de thromboses récurrentes, multiples ou dans des sites inhabituels ou bien encore en cas de nécrose cutanée induite par la warfarine<sup>7</sup>. Une fois les mutations identifiées, la question se pose du dépistage chez les membres de la famille du patient, afin d'identifier les porteurs asymptomatiques<sup>6</sup>.

Dans notre exemple, outre la mère qui était déjà connue avec un déficit en protéine S, la sœur a pu être dépistée comme porteuse du même déficit.

Dans les familles dont plusieurs sujets ont présenté un accident thromboembolique, l'indication du bilan de thrombophilie reste sujette à caution. Un argument en défaveur est le fait que la thrombo-prophylaxie n'a pas prouvé de bénéfice supérieur aux risques<sup>9</sup>. Le bénéfice du screening est cependant significatif chez les membres asymptomatiques de familles, où de multiples parents (au 1<sup>er</sup> degré) ont présenté une thrombose avant l'âge de 45 à 50 ans<sup>7,10</sup>. Ces tests doivent chercher les thrombophilies les plus courantes : déficit en protéine S, protéine C et en antithrombine III, de même que le facteur V de Leiden et la mutation du gène de la prothrombine<sup>7</sup>. Par contre, pour les patients avec une thrombophilie qui ont eu un accident thromboembolique sans histoire familiale, le bénéfice du screening chez les parents au 1<sup>er</sup> degré n'est pas établi. Il faut alors évaluer le rapport risques/bénéfices au cas par cas<sup>10</sup>.

La recherche systématique et généralisée des thrombophilies n'a que peu d'intérêt avant l'instauration d'une contraception orale. Toutefois, un bénéfice au dépistage a été mis en évidence chez les patientes dont un parent du 1<sup>er</sup> degré est connu pour avoir eu un accident thromboembolique associé à une thrombophilie, ou si plusieurs parents du 1<sup>er</sup> degré ont eu une thrombose surtout à un jeune âge<sup>10</sup>.

En cas de situations à hauts risques de thrombose (chirurgie majeure, traumatisme, grossesse et post-partum), une anticoagulation prophylactique est en général recommandée chez les patients qui ont été découverts (après dépistage) comme étant porteur d'une thrombophilie<sup>10</sup>.

Une thrombose aiguë et la prise d'anticoagulant (héparine, warfarine, inhibiteur direct de la thrombine, inhibiteur facteur Xa) affectent la mesure des facteurs anticoagulants. Il est recommandé, si possible, de réaliser ces mesures 2 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant et à distance de l'événement thrombotique. L'arrêt du traitement pour faire ces tests n'est toutefois pas recommandé s'il y a un risque élevé de récurrence de thrombose potentiellement grave, comme pour notre patiente. Les taux de protéine S et d'homocystéine doivent être contrôlés à 3 semaines puis à 3 mois de l'événement aigu, afin d'évaluer le bénéfice du traitement instauré<sup>7</sup>. La durée du traitement est à évaluer au cas par cas, sans déterminer une durée de traitement ou modifier le traitement sur base d'un simple résultat de bilan de thrombophilie. Pour notre patiente, compte tenu du caractère idiopathique (pas de facteur favorisant réellement identifié) et sublétalement de l'embolie pulmonaire associé à une triple thrombophilie sévère, un traitement anticoagulant (à base d'un anticoagulant oral direct) a été instauré à vie et sans interruption<sup>11</sup>.

## CONCLUSION

Nous avons présenté le cas d'une embolie pulmonaire massive ayant entraîné un arrêt cardio-respiratoire, secondaire à une thrombose veineuse profonde, survenant chez une jeune patiente présentant une triple thrombophilie méconnue. Une mutation (déficit en protéine S) responsable de thrombophilie était toutefois connue chez la mère et découverte ensuite chez la sœur.

Ce cas clinique rappelle l'intérêt de réaliser un bilan de thrombophilie au décours d'un événement thromboembolique, chez certains patients présélectionnés. Le risque d'événement thrombotique est très variable selon les thrombophilies. La question du dépistage systématique des autres membres de la famille d'un patient thrombophile devrait être évaluée en fonction du cas. Le rapport coût/bénéfice d'une telle pratique reste cependant désavantageux s'il est réalisé systématiquement pour chaque événement thrombotique.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15.
2. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses [Coagulation factor mutations and thrombosis]. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(11):985-9.
3. Wautrecht JC. La maladie veineuse thrombo-embolique: quel bilan de coagulation, pour qui, quand? [Venous thromboembolic disease: which coagulation screening, for whom, when?]. *Rev Med Brux*. 2005;26(4):S315-9.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
5. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443-458.
6. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):44-6.
7. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors>
8. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):1-9.
9. Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the Factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1480-3.
10. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-asymptomatic-adults>
11. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/selecting-adult-patients-with-lower-extremity-deep-venous-thrombosis-and-pulmonary-embolism-for-indefinite-anticoagulation>

*Travail reçu le 8 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2022.*

AUTEUR CORRESPONDANT :

S. WILMIN  
CHU Brugmann  
Service des Urgences - Site Paul Brien  
Rue du Foyer schaarbeekoï, 36 - 1030 Schaarbeek  
E-mail : [stephan.wilmin@chu-brugmann.be](mailto:stephan.wilmin@chu-brugmann.be)

# Présentation atypique d'une histiocytose de Langerhans sous forme d'une masse orbitaire

*Atypic presentation of a Langerhans cell histiocytosis as an orbital mass*

VRANCKX J.

Service de Pédiatrie, Hôpital Delta, CHIREC

## RÉSUMÉ

L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare du système immunitaire, due à la prolifération de cellules de Langerhans dans un ou plusieurs systèmes et touchant principalement les enfants et les jeunes adultes. La présentation clinique est extrêmement variable en fonction de l'organe touché. Nous présentons le cas d'un patient de six ans, traité initialement pour une ostéomyélite frontale et abcès supra-oculaire sur cellulite orbitaire, chez qui le diagnostic a été remis en question devant l'absence d'amélioration sous antibiothérapie et geste chirurgical. Le diagnostic d'histiocytose de Langerhans a finalement été posé après examen anatomo-pathologique de la lésion. Le bilan d'extension n'a pas révélé d'autre lésion. Le patient a été traité par chimiothérapie (vinblastine puis mercaptopurine) et corticothérapie (prednisone) durant un an et est actuellement sans récurrence à un an de la fin du traitement. Ce cas illustre la grande variabilité de présentation de l'histiocytose de Langerhans ainsi que l'importance des diagnostics différentiels devant une masse d'allure infectieuse ne répondant pas au traitement antibiotique.

Rev Med Brux 2023; 44 : 225-227

Doi : 10.30637/2023.21-035

Mots-clés : histiocytose à cellules de Langerhans, tumeur orbito-oculaire, chimiothérapie

## ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease of the immune system, due to the proliferation of Langerhans cells in one or several systems, mainly affecting children and young adults. The clinical presentation is extremely variable, depending on the affected organ. We are presenting the case of a six-year-old patient, initially treated for a frontal osteomyelitis and supra-ocular abscess due to an orbital cellulitis, whose diagnosis was questioned in absence of improvement with antibiotics and surgical management. The diagnosis of Langerhans cell histiocytosis was eventually retained based on the pathological analysis of the lesion. No other lesion was found at disease work-up. The patient was treated with chemotherapy (vinblastin and mercaptopurin) and corticosteroid therapy (prednisone) for one year and is now without recurrence a year after the end of treatment. This case report shows the great variability of clinical presentations of Langerhans cell histiocytosis, and the importance of differential diagnosis when dealing with an infectious like mass that is not responding to antibiotic therapy.

Rev Med Brux 2023; 44: 225-227

Doi: 10.30637/2023.21-035

Key words: Langerhans cell histiocytosis, orbito-ocular tumor, chemotherapy

## INTRODUCTION

L'histiocytose de Langerhans est une pathologie rare liée à une prolifération de cellules de Langerhans, de manière mono- ou multisystémique. Les présentations cliniques de cette maladie sont multiples et liées aux organes atteints. Le diagnostic doit être évoqué devant des lésions osseuses, des rashes atypiques chez le jeune enfant ou des atteintes multi-viscérales sévères. Le cas que nous présentons illustre la forme ophtalmologique de cette maladie ainsi que la difficulté de poser le diagnostic devant une présentation atypique.

## CAS CLINIQUE

Un enfant de six ans se présente aux urgences pour une tuméfaction périorbitaire droite évoluant depuis trois semaines, douloureuse depuis une semaine. Il a toujours été apyrétique et n'a pas présenté de piqûre ou de traumatisme. Il a été traité en ambulatoire par antihistaminiques, amoxicilline et méthylprednisolone sans amélioration. L'examen clinique montre un œdème et érythème palpébral supérieur et inférieur de l'œil droit et une douleur à la palpation de la queue du sourcil droit. L'oculomotricité est normale. Les examens ORL et ophtalmologique sont sans particu-

larité. La biologie est non inflammatoire. Le CT-scan met en évidence une ostéomyélite de l'os frontal droit et une cellulite orbitaire avec abcès supra-oculaire externe droit. Le patient est hospitalisé pour antibiothérapie intraveineuse. Au quatrième jour, il développe une diplopie. Une IRM en urgence révèle une majoration de la taille de la masse. Une chirurgie de décompression est réalisée. L'aspect macroscopique de la lésion n'est pas purulent comme attendu mais tissulaire nécrotique et hémorragique. Un prélèvement est envoyé en anatomopathologie et la corticothérapie est reprise. Le diagnostic d'ostéomyélite et cellulite orbitaire est alors remis en question.

Une échographie réalisée par un radiologue pédiatrique au dixième jour montre un substrat tissulaire tumoral intra-orbitaire au contact de la plage de lyse osseuse, vascularisé, avec tuméfaction des tissus adjacents. Un syndrome tumoral périorbitaire est suspecté. Nos diagnostics différentiels sont le rhabdomyosarcome, le lymphome et l'histiocytose. L'analyse immunohistochimique révèle une histiocytose de Langerhans, caractérisée à l'anatomopathologie par une prolifération de cellules tassées, sans composante lymphoïde, avec de rares cellules géantes multinucléées. Le patient est référé en oncologie pédiatrique pour bilan d'extension et traitement.

Le diagnostic final est une histiocytose de Langerhans monosystémique avec risque d'atteinte du SNC (système nerveux central), sans mutation BRAF. Le patient est traité par une première cure de six semaines de prednisone orale (40 mg/m<sup>2</sup>/jour) et vinblastine intraveineuse (6 mg/m<sup>2</sup>/semaine) avec réponse partielle, une deuxième cure de six semaines de prednisone orale (40 mg/m<sup>2</sup> 3 jours/semaine) et vinblastine (6 mg/m<sup>2</sup>/semaine) complète après la seconde cure, suivie d'un traitement de maintenance par mercaptopurine (50 mg/m<sup>2</sup>/jour) pour une durée totale de traitement d'un an. Il ne présente pas de récurrence au contrôle IRM réalisé un an après la fin du traitement.

L'accord des parents a été obtenu quant à la publication de ce cas clinique.

## DISCUSSION

L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare du système immunitaire, due à la prolifération de cellules de Langerhans dans un ou plusieurs systèmes. La physiopathologie est encore mal comprise, mais on sait que cette prolifération est due à l'activation de la voie de signalisation MAPK/ERK. Une mutation BRAFV600E (oncogène dominant) est trouvée dans plus de la moitié des cas. Cette maladie est classée dans les cancers de la lignée myéloïde entraînés par un oncogène. Elle touche principalement les enfants et les jeunes adultes, avec un sex-ratio de 2/1<sup>1,2</sup>.

On la divise en deux groupes : les atteintes monosystémiques (SS-LCH) et multisystémiques (MS-LCH). Les formes monosystémiques ne touchant qu'un organe (squelette, peau, ganglions lymphatiques, foie, poumons, rate, moelle osseuse, ...), sont clas-

sées selon la présence ou non d'un risque d'atteinte du SNC, sont de bon pronostic et requièrent peu ou pas de traitements. Les formes multisystémiques comportent deux sous-groupes. Les formes sans atteinte des organes à risque (foie, rate et moelle) sont de pronostic favorable. Une atteinte de ces organes péjore le pronostic. Le pronostic dépend également de la réponse initiale au traitement et de l'âge au diagnostic.

La symptomatologie de l'histiocytose de Langerhans est très variable selon le système touché. Historiquement, on décrivait trois grands syndromes : le granulome éosinophile (SS-LCH), la maladie de Hand-Schüller-Christian (MS-LCH sans atteinte des organes à risque) et la maladie de Letterer-Siwe (MS-LCH avec atteinte cutanée, hépatique et de la moelle). On évoquera le diagnostic d'histiocytose devant des infiltrats pulmonaires inexpliqués, des lésions osseuses ou anomalies craniofaciales ou oculaires, des enfants de moins de deux ans avec une éruption cutanée typique ou des maladies multiviscérales sévères inexpliquées<sup>2</sup>.

L'atteinte ophtalmologique représente selon les sources, 12 à 37 % des cas d'histiocytose langerhansienne. Il s'agit généralement d'un granulome éosinophile, de bon pronostic mais la lésion s'intègre parfois dans une atteinte multifocale osseuse ou multisystémique ; le pronostic peut alors être plus réservé selon les autres localisations atteintes. Chez les enfants, l'atteinte est majoritairement au niveau de la paroi supérieure de l'orbite, alors que chez les adultes, chez qui la localisation orbitaire est plus rare, l'atteinte est souvent au niveau de la grande aile de l'os sphénoïde. La lésion est souvent unilatérale<sup>3,4</sup>.

Les signes et symptômes, liés à la localisation, comprennent tuméfaction conjonctivale ou palpébrale avec ou sans érythème associé, diplopie, masse palpable... L'exophtalmie est trouvée dans environ 50 % des cas. Les lésions peuvent également être asymptomatiques et détectées de manière fortuite à l'imagerie<sup>4-6</sup>.

Le diagnostic peut être suspecté sur base de l'imagerie (CT, échographie, IRM). Le diagnostic différentiel se fait avec les tumeurs et pseudo-tumeurs oculo-orbitaires de l'enfant, la LCH représentant environ 1 % des tumeurs de l'orbite. Cela comprend les hémopathies malignes (principalement le lymphome lymphoblastique orbitaire), les métastases de neuroblastome, les sarcomes osseux, les dysplasies fibreuses et les rhabdomyosarcomes ; il faut également penser aux atteintes infectieuses (ostéomyélite, abcès, cellulite orbitaire)<sup>7</sup>. Le diagnostic final est posé à partir de l'anatomopathologie et de l'immunohistochimie ; on retrouve un marquage positif au CD1a et aux langerines (CD207)<sup>1,2</sup>.

La mise au point initiale est constituée d'un examen physique complet, de bilans biologiques standards, d'un spot urinaire (recherche de diabète insipide) et d'une IRM corps entier (bilan d'extension, atteinte des organes à risque, atteinte de zones à risque d'extension au SNC)<sup>1</sup>.

Il n'y a pas de consensus de traitement. Le *Disease Activity Score*, basé essentiellement sur des critères cliniques et paracliniques, a une valeur pronostique et permet d'orienter le choix du traitement. Celui appliqué dans nos institutions actuellement entre dans le cadre d'une étude à large échelle, réalisée dans 24 pays depuis 2011 jusqu'en 2025 (protocole LCH-IV). Les traitements, quand ils sont nécessaires, varient selon le nombre et le type d'organes atteints

ainsi que les thérapies antérieures déjà administrées, mais comportent généralement une chimiothérapie et/ou corticothérapie, voire dans certains cas une transplantation de cellules souches ou l'utilisation de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de BRAF (Vemurafenib) pour les patients réfractaires. La première ligne de traitement dure six à douze mois<sup>8,9,10</sup>.

## CONCLUSION

L'histiocytose de Langerhans est une maladie rare due à une dysrégulation immunitaire et touchant particulièrement les populations pédiatriques. Sa symptomatologie varie fortement selon le ou les organe(s) atteint(s). La forme orbitaire se présente généralement comme une tuméfaction palpébrale ou conjonctivale avec parfois érythème et/ou exophtalmie et peut être confondue avec d'autres tumeurs et pseudotumeurs de l'orbite et des lésions infectieuses. Devant une lésion d'allure infectieuse mais ne répondant pas au traitement antibiotique classique, il faut penser à évoquer des diagnostics différentiels. Notre patient a été suivi pour une tuméfaction palpébrale prise en charge comme une lésion infectieuse. Devant l'absence d'amélioration sous antibiothérapie, une exérèse de la masse a permis de poser le diagnostic d'histiocytose de Langerhans monosystémique à localisation orbitaire qui a rapidement répondu à une corticothérapie et chimiothérapie. Le patient ne présente pas de récurrence un an après l'arrêt du traitement.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135:1319-31.
2. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O *et al.* (Consulté le 10/05/2021). *The Lancet*. [Internet]. <https://www.thelancet.com/>
3. Lakatos K, Sterlich K, Pötschger U, Thiem E, Hutter C, Prosch H *et al.* Langerhans cell histiocytosis of the orbit: Spectrum of clinical and imaging findings. *J Pediatr*. 2021; 230:174-81.
4. Chefchaoui C, Lahlou L, Hajij Z, Chaoui Z, El Khorassani M, Mfesser Alaoui F *et al.* Histiocytose langerhansienne à localisation orbitaire. A propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol*. 2005; 28(8):857-61.
5. Lachkar R, Ibrahimy W, Benharbit M, Charif Chefchaoui M, Hssissen N, Lezrek M *et al.* L'histiocytose langerhansienne à localisation orbitaire. *Bull Soc belge Ophtalmol*. 2008;309-310:31-6.
6. Richards N, Young M, Pierson K, Le J, Rong Y. Atypical presentation of isolated orbital Langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(2):167-71.
7. Brisse H, Neuenschwander S. Tumeurs et pseudo-tumeurs oculo-orbitaires de l'enfant. XXXIèmes journées de Radiologie Pédiatrique-Trousseau. 14 janvier 2009; Paris.
8. LCH-IV - International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis. Version 1.5 of the therapy protocol. February 15, 2018.
9. Donadieu J, Larabi I, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E *et al.* Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857-65.
10. Heritier S, Emile J-F, Helias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr*. 2019;26(5):301-7.

Travail reçu le 18 mai 2021; accepté dans sa version définitive le 14 juillet 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J. VRANCKX

Clos de l'Epaisse Haie, 10 - 7050 Erbisœul

E-mail : jadevranckx@hotmail.fr

# Ontozry® (Cénobamate) : un nouveau traitement de l'épilepsie focale chez l'adulte

*Ontozry® (Cénobamate): a new treatment for focal epilepsy in adults*

CAMBIER A. et LEGROS B.

Service de Neurologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le Cénobamate est un nouveau traitement approuvé chez l'adulte pour le traitement de l'épilepsie focale non contrôlée adéquatement avec au moins deux (trois en Belgique) autres traitements anticonvulsivants. Il agit par un double mécanisme d'action, pré et post-synaptique. Le but de cet article est de discuter de la pharmacologie, de l'efficacité et de la tolérance du Cénobamate.

**Matériel et Méthodes :** Une recherche dans la base de données PubMed a été réalisée entre janvier 2019 et novembre 2022 avec le mot-clé MESH Cénobamate.

**Résultats :** Le Cénobamate a montré une diminution significative de la fréquence des crises, comparé au placebo et ce, quelle que soit la fréquence initiale des crises, le nombre de médicaments anticonvulsivants pris concomitamment ou la durée préalable de l'épilepsie. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont de la somnolence, des vertiges, de la fatigue et des céphalées. Des interactions médicamenteuses existent notamment avec les autres traitements anticonvulsivants et les contraceptifs oraux.

**Conclusion :** Le Cénobamate est une bonne option thérapeutique dans le traitement de l'épilepsie focale chez les patients non contrôlés après un échec de deux traitements anticonvulsivants. Il présente un bon profil de tolérance avec peu d'effets secondaires graves.

Rev Med Brux; 44 : 228-231

Doi : 10.30637/2023.23-002

**Mots-clés :** épilepsie, Cénobamate, épilepsie pharmacorésistante, médicaments anticonvulsivants

## ABSTRACT

**Introduction:** Cenobamate is a new anticonvulsant treatment, approved for the treatment of focal epilepsy in adults not adequately controlled with at least two (three in Belgium) other anticonvulsant treatments. It has a dual mode of action, pre- and post-synaptic. The aim of this article is to discuss the pharmacology, efficacy, and tolerability of Cenobamate.

**Method:** Articles were searched in PubMed database between January 2019 and November 2022 using the keyword MESH Cenobamate.

**Results:** Cenobamate has shown a reduction in seizure frequency, compared to placebo, regardless of the initial seizure frequency, the number of other anticonvulsant therapies taken concomitantly or the duration of the epilepsy. The most common side effects are drowsiness, dizziness, fatigue, and headache. Drug interactions have been reported with other anticonvulsant drugs and with oral contraception.

**Conclusions:** Cenobamate seems to be a good therapeutic option for the treatment of focal epilepsy in uncontrolled patients. It has a good tolerance profile with few serious side effects.

Rev Med Brux; 44: 228-231

Doi: 10.30637/2023.23-002

**Key words:** epilepsy, cenobamate, drug-resistant epilepsy, anti-seizure medications

## INTRODUCTION

L'épilepsie est une des pathologies du système nerveux central la plus commune avec une prévalence de +/- 0,76 % dans le monde<sup>1</sup>.

Un des objectifs principaux du traitement de l'épilepsie est la disparition des crises d'épilepsie. Cependant, plus d'un tiers des patients avec une épilepsie ont des crises incontrôlées malgré un traitement anti-

convulsivant bien mené et nécessiteront d'autres traitements additionnels<sup>2</sup>. L'Ontozry® (Cénobamate) est un nouveau traitement indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie focale chez l'adulte, chez des patients non contrôlés adéquatement avec au moins deux (trois en Belgique) autres traitements anticonvulsivants.

Le Cénobamate a un double mécanisme d'action modifiant à la fois l'excitabilité et l'inhibition neuronale. Premièrement, il agit comme modulateur allostérique positif sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> synaptiques et extrasynaptiques et augmente ainsi la neurotransmission inhibitrice dans le cerveau. Deuxièmement, il bloque préférentiellement les courants sodiques persistants des canaux sodiques voltages dépendants et augmente l'état inactivé de ces canaux<sup>3</sup>.

Cet article a comme but de discuter de la pharmacologie, de l'efficacité et de la tolérance du Cénobamate, ainsi que de son utilisation en pratique clinique.

## MÉTHODES

Nous avons effectué une recherche parmi les articles de PubMed publiés entre janvier 2019 et novembre 2022 en utilisant le mot-clé MESH « Cénobamate ». Nous avons retenu les essais cliniques et les études randomisées contrôlées écrites en français ou en anglais. Un total de 13 études a été retenu.

## RÉSULTATS

### Pharmacocinétique

Le Cénobamate a comme effet d'inhiber le cytochrome CYP2C19, d'induire le cytochrome CYP2C8, d'induire ou d'inhiber les cytochromes CYP2B6 et 3A4. Ceci provoque, de ce fait, des interactions pharmacocinétiques avec d'autres traitements anti-convulsivants, ainsi qu'avec les traitements contraceptifs oraux<sup>4</sup>. Un second moyen de contraception est donc nécessaire en cas de prescription à une femme en âge de procréation. Il a peu d'effet sur la glycoprotéine P et les autres protéines transporteuses. Son temps de demi-vie est de 50 à 60 heures avec un *steady state* atteint après 14 jours<sup>4</sup>. Il est métabolisé par le foie et excrété au niveau rénal. Une diminution du dosage devrait être considérée lors d'une insuffisance hépatique et/ou rénale<sup>5</sup>.

### Efficacité

Une étude de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du Cénobamate à des doses croissantes (de 100 à 400 mg/j)<sup>6</sup>. Le pourcentage médian de changement de la fréquence des crises sur 28 jours étaient de -24 % pour le groupe placebo versus -35,5 % ( $p < 0,007$ ) pour le groupe 100 mg, -55,5 % ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe 200 mg et -55,0 % ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe 400 mg. On note une diminution de 92 % de la fréquence des crises focales avec généralisation secondaire avec une dose de 200 mg de Cénobamate versus 33 % dans le groupe contrôle<sup>6</sup>. Dans une étude post-hoc menée par Rosenfeld *et al.*, on note une réponse thérapeutique quelle que soit la fréquence initiale des crises, le nombre de médicaments anti-convulsivants pris concomitamment ou la durée préalable de l'épilepsie<sup>7</sup>.

## Tolérance

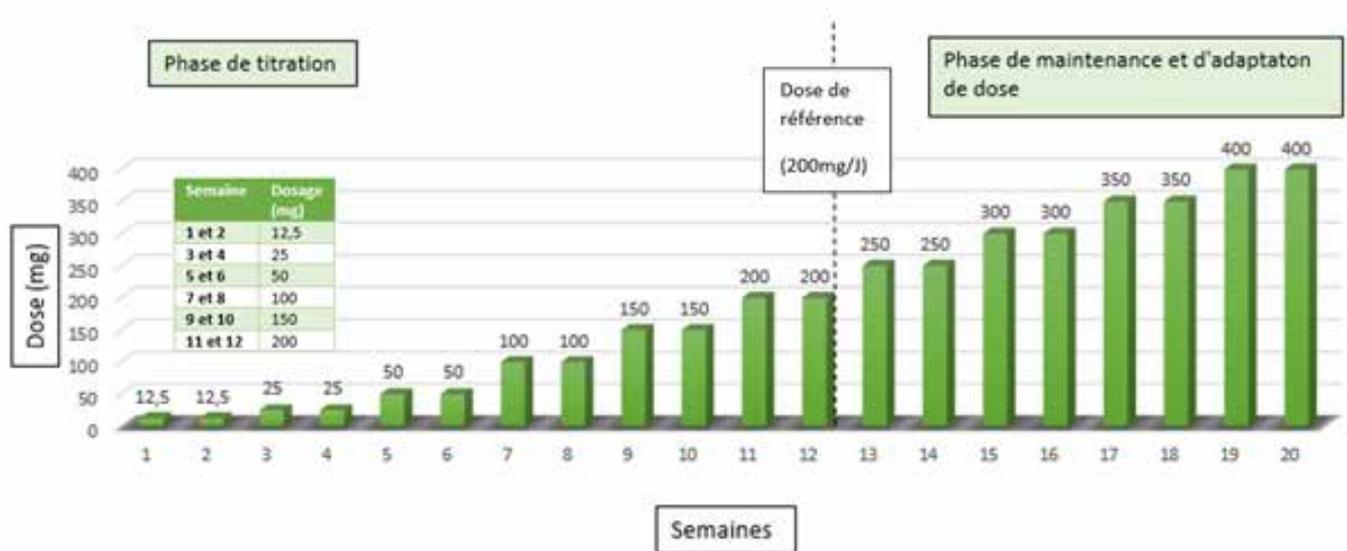
L'étude de phase II effectuée par Krauss *et al.* montre que l'incidence d'effets secondaires sévères liés au traitement était de 7 %, 10 %, 10 % et 16 % dans les groupes placebo, 100 mg, 200 mg et 400 mg de Cénobamate, respectivement. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont la somnolence, les vertiges, la fatigue et les céphalées<sup>6</sup>. Le traitement a été stoppé en raison d'effets secondaires dans 5 % des cas dans le groupe placebo, 10 % dans le groupe 100 mg, 14 % dans le groupe 200 mg et 20 % dans le groupe 400 mg. Aucun décès n'a eu lieu durant cette étude. On note un cas de réaction cutanée de type DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) non fatale (déjà mise en évidence également dans des études préalables) et associée à une titration rapide du Cénobamate. Dans ce contexte, une étude ouverte de phase III a été réalisée afin d'évaluer le risque de réaction cutanée grave en incluant un grand nombre de patients (1.339) et en utilisant une titration plus lente<sup>8</sup>. Il n'y a eu aucun cas de DRESS, ni d'autre réaction cutanée grave. Notons une étude de Sander *et al.* mettant en évidence un très bon taux de rétention du traitement, estimé à 80 % à 1 an et à 72 % à 2 ans suggérant une efficacité clinique associée à une bonne tolérance<sup>9</sup>. Actuellement, il n'y a pas de données cliniques concernant l'administration chez la femme enceinte ou allaitante.

## DISCUSSION

En pratique clinique, le Cénobamate se prend une fois par jour avec ou sans le repas. L'instauration se fait progressivement en commençant par une dose de 12,5 mg pendant 2 semaines pour arriver à une dose de 200 mg/j (figure). Le Cénobamate est disponible en 6 dosages pour effectuer une titration progressive. En Belgique, il est remboursé dans les crises d'épilepsie focales chez l'adulte après l'essai d'au moins 3 médicaments anticonvulsivants, en cas d'échec ou en cas d'effets secondaires significatifs. Compte tenu de l'induction ou de l'inhibition enzymatique provoquée par le Cénobamate, il faut être vigilant lors de l'association avec d'autres médicaments, notamment les autres traitements anticonvulsivants ou les traitements contraceptifs oraux. Certains experts préconisent de diminuer activement la dose de certains traitements anticonvulsivants concomitamment à l'instauration d'un traitement par Cénobamate (Clobazam, Lacosamide, Phénytoïne, Phénobarbital) ou de réduire les dosages lors de la survenue d'effets secondaires<sup>10</sup>.

## Figure

Schéma de titration recommandé du Cénobamate pour atteindre un dosage de 200 mg/j. Une dose maximale de 400 mg/j est autorisée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.



Adapté de Steinhoff *et al.*<sup>5</sup>

### CONCLUSION

Selon les études cliniques, le Cénobamate est une bonne option dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation pour les patients non contrôlés, après un échec de deux traitements anticonvulsivants. Il a un bon profil de tolérance. Les effets secondaires le plus souvent rapportés sont de la fatigue, des vertiges et des céphalées. Il faut cependant rester vigilant quant aux interactions médicamenteuses, notamment avec les autres traitements anticonvulsivants.

**Conflits d'intérêt : Le Dr B. Legros est membre de l'Advisory Board d'Angelini Pharma**



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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(6):296-303.
2. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
3. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cénobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):935-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
4. Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of Cénobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug–Drug Interactions and Tolerability. *CNS Drugs*. 2021;35(6):609-18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
5. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratos JM, Brandt C, Klein P, Toledo M *et al.* Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive Cénobamate for the treatment of focal epilepsy—expert opinion. *Epilepsy Behav*. 2021;123:108270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108270>
6. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M *et al.* Safety and efficacy of adjunctive Cénobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):38-48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30399-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30399-0)
7. Aboumatar S, Biton V, Wechsler R, Ferrari L, Rosenfeld WE. Post hoc analysis of a phase 3 study for treatment of uncontrolled focal seizures: Adjunctive Cénobamate dose and seizure reduction by baseline seizure frequency. *Epilepsy Res*. [Internet] 2022;186(August):107014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107014>
8. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL *et al.* Cénobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*. 2020;61(6):1099-108.
9. Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, Steinhoff BJ, Biton V, Toledo M. Long-term individual retention with Cénobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia*. 2022;63(1):139-49.
10. Smith MC, Klein P, Krauss GL, Rashid S, Seiden LG, Stern JM *et al.* Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cénobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther*. 2022;11(4):1705-20.

*Travail reçu le 3 janvier 2023; accepté dans sa version définitive le 17 janvier 2023.*

### AUTEUR CORRESPONDANT :

**B. LEGROS**  
HUB-Hôpital Erasme  
Service de Neurologie  
Route de Lennik, 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : [benjamin.legros@hubruxelles.be](mailto:benjamin.legros@hubruxelles.be)

# L'ivermectine orale; un premier choix dans la strongyloïdose intestinale à *Strongyloides stercoralis* et la microfilariose à *Wuchereria bancrofti*, une alternative à la perméthrine topique dans la gale à *Sarcoptes Scabiei*

*Oral ivermectin; a first choice in Strongyloides stercoralis intestinal strongyloidiasis and Wuchereria bancrofti microfilariasis, an alternative to topical permethrin in Sarcoptes Scabiei mange*

RICHARD T. et CHERIFI S.

## RÉSUMÉ

L'ivermectine est commercialisée en Belgique. Elle constitue une alternative à la perméthrine dans le traitement de gale mais est le premier traitement pour la strongyloïdose et la microfilariose à *Wuchereria bancrofti*.

Rev Med Brux 2023; 44 : 232-234

Doi: 10.30637/2023.23-010

Mots-clés : ivermectine, gale, strongyloïdes, *Wuchereria*

## ABSTRACT

Ivermectin is marketed in Belgium. It is an alternative to permethrin in the treatment of scabies but is the first treatment for strongyloidiasis and microfilariasis caused by *Wuchereria bancrofti*.

Rev Med Brux 2023; 44: 232-234

Doi: 10.30637/2023.23-010

Key words: ivermectine, scabies, strongyloïdes, *Wuchereria*

## INTRODUCTION

L'ivermectine par voie orale est commercialisée (Ivermectin Substipharm®) en Belgique depuis le mois de novembre 2022 dans le traitement de la gale et certaines parasitoses tropicales (microfilariose, strongyloïdose)<sup>1</sup>. Le but du présent article est d'évaluer le rôle de l'ivermectine dans ces indications.

La gale est une maladie parasitaire due à une infection par un acarien parasite, le *Sarcoptes scabiei* variante *hominis*. La transmission a lieu par contact direct rapproché de peau à peau. La période d'incubation est de 3 à 6 semaines au cours d'une infection primaire et de 1 à 3 jours en cas de réinfection. Les symptômes sont liés à la réaction immunitaire due à la présence des parasites, de leurs œufs et de leurs déjections au niveau cutané. Le diagnostic peut être évoqué sur base de la clinique, avec présence d'un prurit intense à prédominance nocturne, la présence de papules excoriées, souvent hémorragiques, et éventuellement la présence de sillons ou de nodules scabieux. Occasionnellement, chez les patients présentant une immunodépression ou une atteinte neurologique, la gale peut prendre la forme d'une gale dite hyperkératosique (appelée autrefois gale norvégienne), associant des lésions étendues, peu prurigineuses, érythémateuses et recouvertes de squames et de croutes. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen microscopique des résidus de

grattage, qui permet d'identifier les acariens, leurs œufs ou leurs boulettes fécales<sup>2</sup>. Le traitement peut reposer sur l'utilisation de perméthrine en application locale (Zalvor®), d'ivermectine par voie orale ou locale ou de benzoate de benzyle en application, associée au traitement de la lingerie de corps et de nuit par lessivage à plus de 50 °C, nettoyage à sec ou mise dans un sac en plastique pendant une semaine.

La strongyloïdose intestinale à *Strongyloides stercoralis* est une affection tropicale, endémique dans de nombreuses régions, principalement l'Afrique, l'Asie du Sud-Est et les îles du Pacifique. Occasionnellement, elle peut se rencontrer dans les régions plus tempérées. La transmission a lieu principalement par le contact de la peau avec les sols contaminés. L'infection aiguë se manifeste dans les premières heures, sous la forme de démangeaisons au niveau du site d'inoculation. Une semaine plus tard, une toux sèche peut se développer. Un mois plus tard, il y a apparition de symptômes digestifs. Après plusieurs mois, les symptômes d'infection chronique se développent, avec toux, manifestations cutanées (*larva currens*) et symptômes digestifs. En cas d'immunodépression, le patient peut développer un tableau d'hyperinfection, avec symptômes respiratoires, digestifs et cutanés sévères<sup>2</sup>.

La microfilariémie due à *Wuchereria bancrofti* (filariose lymphatique) est endémique en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud-Est, dans le

sous-continent indien et dans les îles du Pacifique. On peut également la rencontrer dans certaines régions d'Amérique latine. La transmission se fait par les moustiques. Les symptômes de l'infection aiguë sont une atteinte ganglionnaire fébrile (adénolymphangite) ou cutanée (dermatolymphangite). L'infection chronique se présente sous la forme d'un lymphœdème touchant les régions inguinales et les membres inférieurs, les régions axillaires ou les organes génitaux<sup>3</sup>.

## MÉTHODE

Nous avons interrogé les bases de données Pubmed et la Cochrane Collaboration à la recherche de revues systématiques, de guidelines et d'essais contrôlés randomisés comprenant un groupe traité par ivermectine, dans les indications reconnues par le législateur belge.

## RÉSULTATS

### Indication : gale

Nous avons identifié 4 revues systématiques ayant exploré cette question<sup>4,7</sup>. Selon la méta-analyse de la Cochrane Collaboration<sup>5</sup>, après une semaine de traitement par ivermectine à dose standard (200 µg/kg) comparée à une application unique de perméthrine à 5 %, le taux de guérison était le même dans les deux groupes (66 % vs 72 %, Risque Relatif [RR] 0,93; Intervalle de confiance [IC] 95 % 0,83 à 1,03). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre l'ivermectine par voie orale et par voie cutanée (97 % vs 96 %, RR 0,99; IC 95 % 0,95-1,03). Il n'y avait pas de différence en termes d'effets indésirables : 5 % des patients du groupe ivermectine et 4 % des patients du groupe perméthrine.

Une autre revue systématique publiée la même année<sup>5</sup> a observé une différence en termes de risque d'échec du traitement (14 % vs 10 %, RR 1,3; IC 95 % 1,04-1,72), mais pas une différence significative entre une et deux doses d'ivermectine orale en termes d'effets secondaires (4 à 5 % dans tous les groupes).

**Contre-indications** : l'ivermectine n'est pas indiquée chez l'enfant et la femme enceinte.

**Coût du traitement** : En Belgique, le coût de l'ivermectine (Ivermectin Substipharm<sup>®</sup>) est de 28 euros pour 4 comprimés (la dose recommandée pour un adulte de 70 kg étant de 5 comprimés en prise unique), dont 1 euro à charge du patient. Le coût d'un flacon de 30 g de perméthrine (Zalvor<sup>®</sup>) est de 14,97 euros (dont 3,37 euros à charge du patient). En général, 30 g de perméthrine correspondent au traitement d'un adulte. En cas de gale sévère, certaines recommandations ainsi que la BAPCOC conseillent éventuellement l'administration d'une seconde dose après 7 à 14 jours. Selon le RCP, une seconde dose n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif.

### Indication : strongyloïdose intestinale

Nous avons identifié une revue systématique ayant comparé l'ivermectine orale avec l'albendazole et le thiabendazole<sup>7</sup>. Le taux de réussite établi sur base de l'examen des selles était supérieur dans le groupe ivermectine, comparé aux autres groupes (RR 1,79, IC 95 % 1,55 à 2,08), sans différence en termes d'effets indésirables.

**Coût du traitement** : Le coût du traitement est égal à celui du traitement de la gale, la dose étant la même. L'albendazole n'est pas commercialisé en Belgique.

### Indication : microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*

Nous n'avons pas identifié de revue systématique étudiant l'ivermectine seule dans le traitement de la microfilariose, mais nous avons identifié une méta-analyse<sup>9</sup> ayant évalué différents dosages d'ivermectine en prise unique dans cette indication. Après deux ans, le nombre de parasites circulants était de 23 % de la valeur de départ dans le groupe ayant reçu 200 µg/kg d'ivermectine (IC 95 % 6,4-30,8) versus 9,2 % dans le groupe ayant reçu 400 µg/kg d'ivermectine (IC 95 % 4,4-13,7). L'ivermectine est fréquemment associée à un traitement par diéthylcarbamazine ou par l'albendazole, non disponibles en Belgique. Le CBIP, pour sa part, propose l'administration d'une dose unique de 150 à 200 µg/kg tous les 6 mois<sup>1</sup>.

## CONCLUSION

Dans le traitement de la gale, la perméthrine en application locale reste le traitement de référence, en raison de son efficacité égale ou supérieure à l'ivermectine et son coût moindre. Toutefois, l'ivermectine sous forme orale en prise unique à la dose de 200 µg/kg constitue une alternative parfois plus facile d'utilisation.

Dans le traitement de la strongyloïdose intestinale, l'ivermectine en prise orale unique de 200 µg/kg constitue le traitement de premier choix.

Dans le traitement de la microfilariose à *Wuchereria bancrofti*, l'ivermectine orale en prise unique en monothérapie constitue également un premier choix, en l'absence de diéthylcarbazine et d'albendazole. La dose recommandée est alors de 400 µg/kg en prise unique.

**Conflits d'intérêt : néant.**



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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Résumé des caractéristiques du produit: <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/62bc4aea1e5c015a-b3a87fac>
2. Salavastru C, Chosidow O, Boffa M. European guideline for the management of scabies. *J Eur Dermat Venerology*. 2017;31(8):1248-53.
3. Goldstein B. Scabies: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022.
4. Chiu S, Argaz C. Ivermectin for Parasitic Skin Infections of Scabies: A Review of Comparative Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
5. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(4):CD012994.
6. Thadanipon K, Anothaisintawee T, Rattanasiri S, Thakkintian A, Attia J. Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1435-44.
7. Dhana A, Yen H, Okhovat J. Ivermectin versus permethrin in the treatment of scabies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):194-8.
8. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr, Terashima A, Samalvides F *et al*. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD007745.
9. Cao W, Van Der Ploeg C, Plaisier A. Ivermectin for the chemotherapy of bancroftian filariasis: a meta-analysis of the effect of single treatment. *Trop Med Int Health*. 1997;2(4):393-403.

Travail reçu le 26 janvier 2023 ; accepté dans sa version définitive le 27 janvier 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

T. RICHARD  
 CHU de Charleroi - Site Vésale  
 Service de Médecine interne – Endocrinologie  
 Rue de Gozée, 706 - 6110 Montigny-le-Tilleul  
 E-mail : thibault.richard@chu-charleroi.be

# Les biothérapies dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne

*Biotherapies in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps*

BENMECHRI S.<sup>1</sup>, DEKEYSER C.<sup>1</sup> et LIPSKI S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service d'ORL, CHU Tivoli, Université libre de Bruxelles (ULB)

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

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La polypose naso-sinusienne (PNS) est une forme de rhinosinusite chronique. Son diagnostic repose sur la symptomatologie ainsi que sur des signes cliniques et radiologiques. La prise en charge de la polypose naso-sinusienne est dans un premier temps médicale (lavage des cavités nasales et corticoïdes locaux ou systémiques). Une intervention chirurgicale est indiquée en cas d'échec du traitement médicamenteux. De nouvelles biothérapies ont été étudiées pour les cas réfractaires au traitement médico-chirurgical. Ces traitements, leur efficacité et leurs conditions d'utilisation font l'objet de cet article.

**Méthode :** Une revue de littérature a été réalisée sur PubMed afin d'identifier les études prospectives randomisées discutant de l'efficacité de chaque biothérapie disponible dans la prise en charge de la PNS. Une recherche sur le site web du Centre belge d'Informations pharmacothérapeutiques (CBIP) nous a permis de trouver les conditions de remboursement des différentes molécules.

**Résultats :** Trois études prospectives randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de chacune des biothérapies à un placebo ont été sélectionnées. Ces trois études mettent en évidence une efficacité supérieure de la biothérapie étudiée.

**Conclusion :** La polypose naso-sinusienne est une pathologie pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie. Les biothérapies ont prouvé leur efficacité et leur sécurité dans plusieurs études. Elles sont un espoir de traitement chez les patients répondant de manière inadéquate au traitement médico-chirurgical classique. Etant donné le prix élevé de ces molécules, leur remboursement fait l'objet de critères stricts et leur prescription est réservée aux ORL et aux pneumologues.

Rev Med Brux 2023; 44 : 235-239

Doi : 10.30637/2023.22-066

**Mots-clés :** polypes nasaux, Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab

## ABSTRACT

**Introduction :** Nasosinusual polyposis is a type of chronic rhinosinusitis. Its diagnosis is based on symptomatology and on clinical and radiological signs. The management of nasosinusual polyposis is initially medical (nose rinsing and local or systemic corticoids). Surgical intervention is indicated in case of failure of drug therapy. New biotherapies have been studied in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after failure of medical and surgical treatments. These treatments, their efficacy and their conditions of use are the topic of this article.

**Method:** A literature review was performed on PubMed to identify prospective randomised studies discussing the efficacy of each available biotherapy in the management of chronic rhinosinusitis with polyps. A search on the website of the Belgian Centre for Pharmacotherapeutic Information provided us the conditions of reimbursement of these molecules.

**Results:** Three prospective randomised double-blind studies comparing the efficacy of each biotherapy to placebo were selected. All three studies showed superior efficacy of the studied biotherapy.

**Conclusion:** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps can have a significant impact on quality of life. Biotherapies have proven their efficacy and safety in several studies. They offer hope for the treatment of patients who do not respond adequately to conventional medical and surgical treatment. As biotherapies are expensive, reimbursement requires strict criteria, and they can only be prescribed by ENT specialists and pneumologists.

Rev Med Brux 2023; 44: 235-239

Doi: 10.30637/2023.22-066

**Key words:** nasal polyps, Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab

## INTRODUCTION

La rhinosinusite chronique peut être divisée en 2 entités : l'une avec polypes (polypose naso-sinusienne) et l'autre sans polypes. La prévalence de la polypose naso-sinusienne (PNS) est estimée à 1 à 4 % de la population générale<sup>1</sup>. Il a été démontré que jusque 60 % des patients atteints de PNS présentent également une atteinte des voies respiratoires inférieures. Mais aussi que la prévalence de la PNS est significativement plus élevée chez les patients asthmatiques que chez les patients non asthmatiques. Cependant, le mécanisme physiopathologique menant à l'inflammation naso-sinusienne chronique n'est pas complètement défini<sup>1,2</sup>.

Le diagnostic repose sur la présence, depuis 12 semaines ou plus, de symptômes naso-sinusiens (anosmie, douleur, obstruction nasale, rhinorrhée antérieure, éternuements, rhinorrhée postérieure) ainsi que sur la visualisation de polypes dans les cavités naso-sinusiennes à la rhinoscopie antérieure, à la fibroscopie ou au scanner de sinus<sup>1,2</sup>. L'utilisation du *22-Item Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22) permet d'évaluer la sévérité des symptômes ressentis et leur impact sur la qualité de vie du patient.

### Prise en charge de la PNS

#### Prise en charge médicale

Le traitement de la PNS repose initialement sur le lavage des cavités nasales avec une solution saline et l'utilisation d'une corticothérapie intra-nasale (CThIN). En fonction des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie des patients, la CThIN peut être associée à de courtes cures de corticothérapie orale<sup>1,2</sup>.

#### Prise en charge chirurgicale

Une prise en charge chirurgicale est indiquée en cas d'échec du traitement médicamenteux. Elle consiste en une chirurgie fonctionnelle endoscopique des sinus (FESS), c'est-à-dire l'ouverture des cavités sinusiennes touchées associée à une polypectomie. Une FESS améliore en général rapidement les symptômes. Le traitement topique reste conseillé<sup>1,2</sup>.

#### Actualités thérapeutiques

De nouveaux traitements ont été étudiés dans le traitement de la PNS. Parmi ceux-ci, on trouve l'Omalizumab (Xolair®), le Dupilumab (Dupixent®) et le Mepolizumab (Nucala®).

Cette actualité thérapeutique dans la prise en charge de la PNS ainsi que l'efficacité et les conditions d'utilisation de ces biothérapies font l'objet de cet article.

## MÉTHODE

Une recherche d'articles publiés entre 2018 et 2022 et contenant les mots clés « *chronic rhinosinusitis with nasal polyps* », « Mepolizumab », « Dupilumab », « Omalizumab » a été réalisée dans PubMed-Medline. Les études prospectives randomisées comparant l'efficacité de chacune des biothérapies à un

placebo dans la prise en charge de la PNS ont été retenues.

Pour chaque molécule, nous avons également effectué une recherche sur le site web du Centre belge d'Information pharmacothérapeutiques (CBIP). Cette recherche nous a permis d'obtenir les conditions nécessaires afin de bénéficier d'une intervention de l'Assurance nationale d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI).

## RÉSULTATS

Suite à cette recherche, trois études ont été retenues.

L'efficacité de l'Omalizumab (Xolair®) a été étudiée dans les études POLYP1 et POLYP2 (tableau 1) menées sur une durée de 24 semaines<sup>3</sup>.

L'efficacité du Mepolizumab (Nucala®) a été étudiée dans l'étude SYNAPSE (tableau 1) menée sur une durée de 52 semaines<sup>4</sup>.

L'efficacité du Dupilumab (Dupixent®) a été étudiée dans les études SINUS-24 et SINUS-52 (tableau 1) menées respectivement sur une durée de 24 et 52 semaines<sup>5</sup>.

Ces trois essais sont des études prospectives randomisées en double aveugle comparant l'efficacité de chacune des biothérapies citées précédemment à un placebo chez des patients présentant une PNS réfractaire aux traitements médicamenteux. Toutes trois démontrent une amélioration significative des symptômes et signes de la PNS ainsi qu'une diminution du risque de recours à un traitement systémique (tableau 1).

## DISCUSSION

La PNS est une pathologie multifactorielle altérant la qualité de vie des patients atteints. Les symptômes sont la plupart du temps contrôlés par les CThIN et la chirurgie (FESS). Cependant, les récurrences post-opératoires ne sont pas rares (jusqu'à 40 % des patients après 18 mois)<sup>1,2</sup>.

De nouvelles biothérapies ont été étudiées dans la prise en charge de la PNS. Toutes sont des anticorps monoclonaux et sont utilisées en adjonction aux CThIN. Elles sont réservées aux PNS réfractaires déjà opérées. Chacune de ces biothérapies possède un mode d'action, une posologie et des effets secondaires qui lui sont propres.

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal ciblant les IgE. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous-cutanée de 75 à 600 mg 1 fois toutes les deux semaines. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, des céphalées et des douleurs abdominales hautes<sup>3</sup>.

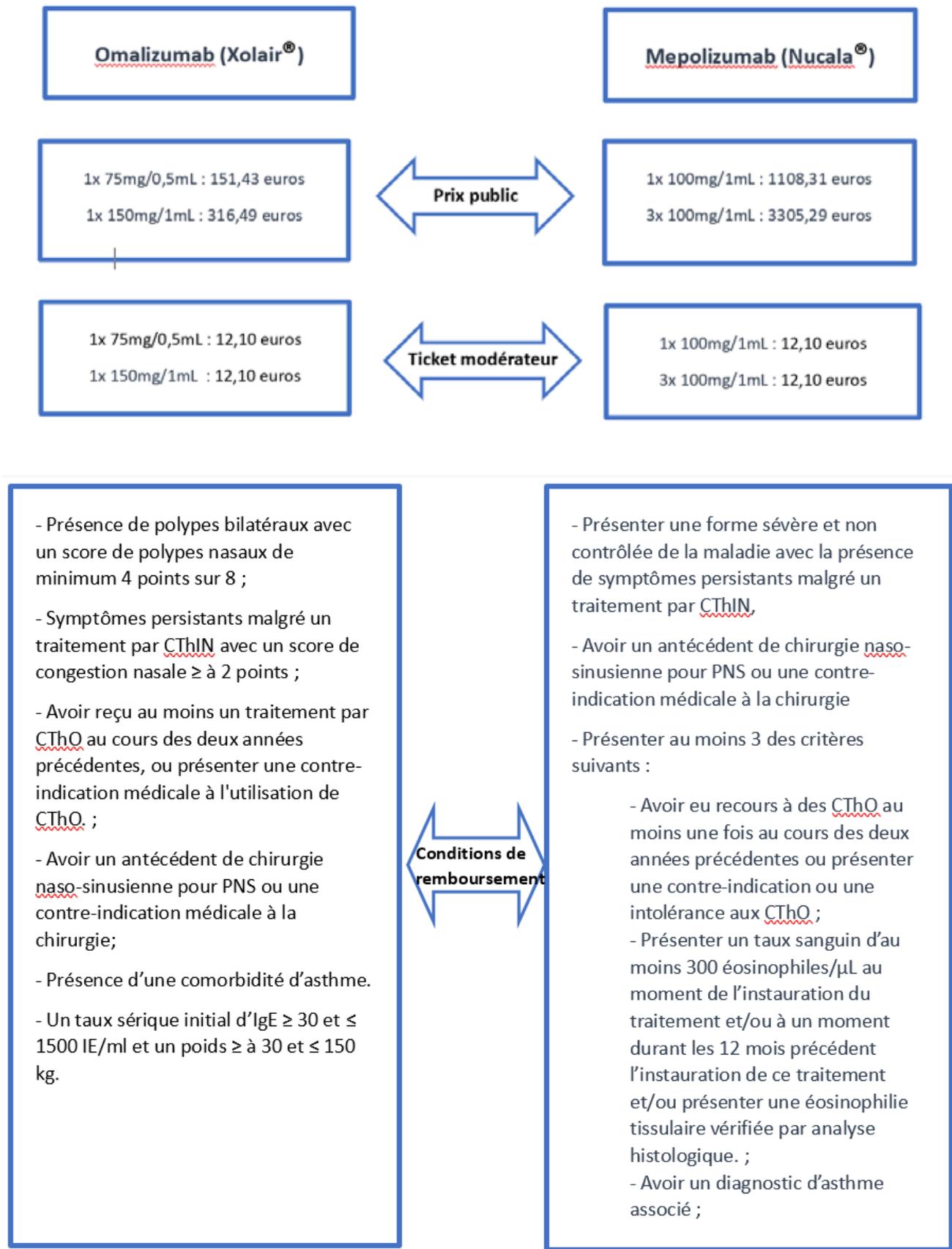
Le Mepolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine-5. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous-cutanée de 100 mg 1 fois par mois. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, des céphalées et des dorsalgies<sup>4</sup>.

Tableau 1

Caractéristiques des études traitant de l'efficacité des biothérapies dans la prise en charge de la polyposse naso-sinusienne.

	Omalizumab (Xolair®)		Mepolizumab (Nucala®)	Dupilumab (Dupixent®)	
<b>Design de l'étude</b>	Études multicentriques de phase 3, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo		Étude multinationale, multicentrique de phase 3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo,	Études multinationales, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo	
<b>Critères d'inclusion</b>	Être âgé de 18 à 75 ans ; Présenter des polypes nasaux bilatéraux persistants, une congestion nasale, une altération de la QoL, et un poids et un taux sérique d'IgE permettant dosage de l'omalizumab ; Avoir reçu au moins 4 semaines de traitement par CThIN avant la visite de dépistage 1 et présenter un NPS total de 5 ou plus (NPS >2 pour chaque narine) lors de la visite de dépistage ; Avoir un NPS égal ou supérieur à 5 lors de la visite de dépistage 2, après 4 semaines de CThIN ; Avoir un NCS de 2 ou plus (avec un ou plusieurs symptômes naso-sinusien associé) au jour 1 ; Avoir un score SNOT-22 de 20 ou plus à la visite de dépistage 1 et à la randomisation.		Être âgés de 18 ans ou plus ; Présenter des symptômes récurrents, réfractaires, graves et bilatéraux de PNS (score endoscopique des polypes nasaux de ≥5, avec un score minimum de 2 dans chaque cavité nasale), malgré un traitement standard de soins. ; Avoir bénéficié d'au moins une chirurgie naso-sinusienne avec polypectomie au cours des 10 dernières années ; Avoir été traité par CThIN pendant au moins 8 semaines avant le dépistage ; Présenter un ou plusieurs symptômes naso-sinusien durant au moins 12 semaines précédant le dépistage	Être âgés de 18 ans ou plus ; Présenter des polypes nasaux bilatéraux et des symptômes naso-sinusiens chronique malgré une CThIN avant la randomisation Avoir bénéficié d'un traitement par CThO au cours des 2 dernières années (ou présenter une contre-indication médicale ou intolérance aux corticostéroïdes systémiques) <u>OU</u> avoir déjà subi une chirurgie naso-sinusienne ; Présenter un score NPS d'au moins 5, avec un score minimum de 2 pour chaque narine, et présenter au moins deux des symptômes suivants : congestion ou obstruction nasale (score de sévérité des symptômes évalué par le patient de au moins 2 sur 3, et score hebdomadaire moyen d'au moins 1 au moment de la randomisation) et une perte d'odorat ou une rhinorrhée (antérieure ou postérieure).	
<b>Critères d'exclusion</b>	Présenter d'autres troubles de la sphère nasale ou pulmonaire (excepté l'asthme) ; Avoir bénéficié d'une chirurgie nasale récente (<6 mois) ; Présenter une allergie connue à l'omalizumab			Présenter un volume expiratoire forcé en 1 seconde (FEV <sub>1</sub> ) inférieur de 50% ou plus à la normale prédite ; Avoir participé à d'autres études sur le dupilumab	
<b>Nombre (n) de patients inclus</b>	<b>POLYP 1 (n=138)</b> Xolair® n=72 Placebo n=66	<b>POLYP 2 (n=127)</b> Xolair® n=66 Placebo n=65	<b>SYNAPSE (n=407)</b> Nucala® n=206 Placebo n=201	<b>SINUS 24 (n=276)</b> Dupixent® n=143 Placebo n=133	<b>SINUS 52 (n= 448)</b> Dupixent® n=295 Placebo n=153
<b>Résultats</b>	<b>POLYP1</b> NPS: -1.14  SNOT-22 score: -16.12  Loss of smell score: -0.33  NCS: -0.55	<b>POLYP2</b> NPS: -0.59  SNOT-22 score: -15.04  Loss of smell score: -0.45  NCS : -0.50	<b>SYNAPSE</b> NPS: -0.73  SNOT-22 score: -16.49	<b>SINUS-24</b> NPS: -2.06  SNOT-22 score: -21.12  Loss of smell score: -1.12  NCS: -0.89	<b>SINUS-52</b> NPS: -2.40  SNOT-22 score: -20.96  Loss of smell score: -0.98  NCS: -0.98

PNS = polyposse naso-sinusienne ; QoL = qualité de vie ; CThIN = corticothérapie intranasale ; CThO = corticothérapie orale ; NPS = score de polyposse nasale (échelle de 0 à 8) ; SNOT-22 = Sinonasal Outcome Test (échelle de 0 à 110) ; NCS = score de congestion nasale (échelle de 0 à 3)



CThIN = corticothérapie intranasale ; CThO = corticothérapie orale ; PNS = polypose naso-sinusienne ; IgE = immunoglobuline E

Le Dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant les interleukine-4 et interleukine-13. Les patients traités par cette molécule bénéficient d'une injection sous cutanée de 300 mg 1 fois toutes les deux semaines. Les principaux effets secondaires sont une réaction au site d'injection, une conjonctivite, un herpès buccal et des arthralgies<sup>5</sup>.

Ces biothérapies sont un espoir de traitement pour les patients atteints de PNS réfractaires déjà opérés. En effet, les études disponibles comparant leur efficacité à un placebo démontrent une amélioration significative des symptômes et signes de la PNS (tableau 1) ainsi qu'une diminution du risque de recours à un traitement systémique<sup>3-5</sup>. Ces effets ont été observés dès 4 semaines de traitement et perdurent ou s'améliorent de manière progressive durant l'étude<sup>3-5</sup>.

Toutefois, ces trois études ne comportaient pas les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions et les

scores utilisés pour évaluer leur efficacité ne sont pas tout à fait similaires. De plus, il n'existe pas encore d'étude comparant l'efficacité de ces trois biothérapies.

En Belgique, seuls l'Omalizumab et le Mepolizumab sont remboursés par l'INAMI. Pour bénéficier d'un remboursement, le patient doit remplir des conditions strictes<sup>6,7</sup> (figure 1) et le remboursement doit être demandé par un médecin spécialiste en ORL ou en pneumologie. Ces deux biothérapies bénéficient déjà depuis un certain temps d'un remboursement en Belgique chez les patients atteints d'asthme sévère ne répondant pas de manière adéquate au traitement médicamenteux. Ceci permet d'avoir un certain recul sur leur sécurité d'utilisation.

En Belgique, le Dupilumab n'est pour le moment remboursé que dans le cadre de la dermatite atopique sévère<sup>8</sup>.

## CONCLUSION

La PNS est une forme de rhinosinusite chronique. Les symptômes engendrés par cette pathologie peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie. La prise en charge habituelle de la PNS comprend un traitement médicamenteux puis chirurgical. Les biothérapies sont un espoir chez les patients dont la PNS n'est pas contrôlée par cette combinaison. Plusieurs études ont démontré leur efficacité et leur sécurité dans cette indication. Cependant, ces médicaments sont onéreux et leur remboursement est conditionné par des critères stricts. Ils ne peuvent être prescrits que par les ORL et les pneumologues.

**Conflits d'intérêt : néant.**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* 2019;381(1):55-63.
2. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-72.
3. Gevaert P, Omachi T, Corren J, Mullol J, Han J, Lee S *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595-605.
4. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE *et al.*; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1141-53.
5. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.
6. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Xolair. [Internet] <[https://www.cbip.be/fr/ampps/56853?cat=b#IV\\_11220000](https://www.cbip.be/fr/ampps/56853?cat=b#IV_11220000)>
7. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Nucala. [Internet] <[https://www.cbip.be/fr/ampps/172551?cat=b#IV\\_11460000](https://www.cbip.be/fr/ampps/172551?cat=b#IV_11460000)>
8. CBIP. (Consulté le 11/07/2022). Remboursement Dupixent. [Internet] <<https://www.cbip.be/fr/ampps/171132?cat=b>>

*Travail reçu le 18 août 2022 ; accepté dans sa version définitive le 1<sup>er</sup> mars 2023.*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**S. BENMECHRI**  
CHU Tivoli - Service d'ORL  
Av. Max Buset, 34 - 7100 La Louvière  
E-mail : sarah.benmechri@ulb.be

# La finérénone : un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique de la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2 ?

*Finerenone: a new tool in the therapeutic arsenal of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes?*

VANWIELENDAELE M., GAMBINO G. et LE MOINE A.

Département de Néphrologie, H.U.B. – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, de sa progression, et en particulier, de la protéinurie y étant impliquée, connaît, ces dernières années, un certain essor en matière de thérapeutique. La finérénone, un antagoniste non stéroïdien sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes a récemment fait son apparition et a obtenu l'autorisation de mise sur le marché belge en février 2023. Cette molécule représente une opportunité thérapeutique pour le patient diabétique atteint d'une maladie rénale chronique, en tirant parti de sa plus grande activité et affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes.

Rev Med Brux 2023; 44 : 235-239

Doi : 10.30637/2023.23-049

Mots-clés : finérénone, insuffisance rénale chronique, protéinurie, diabète type 2

## ABSTRACT

The management of chronic kidney disease and its progression and proteinuria have seen several therapeutic advances in recent years. Finerenone, a selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, recently appeared and was granted marketing authorization in Belgium in February 2023. This molecule represents a therapeutic opportunity for diabetic chronic kidney disease, due to its greater activity and affinity for mineralocorticoid receptors.

Rev Med Brux 2023; 44: 235-239

Doi: 10.30637/2023.23-049

Key words: Finerenone, chronic kidney disease, proteinuria, type 2 diabetes

## INTRODUCTION

Ces trois dernières années ont vu le domaine de la néphrologie s'agrémenter de nouvelles thérapeutiques en matière de contrôle de la progression de la maladie rénale chronique (MRC) et de la protéinurie. Notamment, mise en lumière par l'étude DAPA-CKD<sup>1</sup>, l'efficacité des inhibiteurs du « sodium/glucose cotransporteur-2 » (SGLT-2) dans la réduction de la protéinurie, indépendamment de la présence d'un diabète, leur a permis de s'octroyer une place au sein de l'arsenal thérapeutique de la MRC. Plus récemment, la finérénone, un antagoniste non stéroïdien sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes (nsMRA), s'impose en tant que traitement permettant de ralentir la progression de la MRC chez les patients diabétiques de type 2. Dans cette revue, nous tenterons de faire la lumière sur cette nouvelle molécule. Après un bref rappel de physiologie, nous en décrirons les caractéristiques pharmacologiques, les effets indésirables et présenterons une revue des principales études œuvrant à promouvoir son efficacité.

## LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

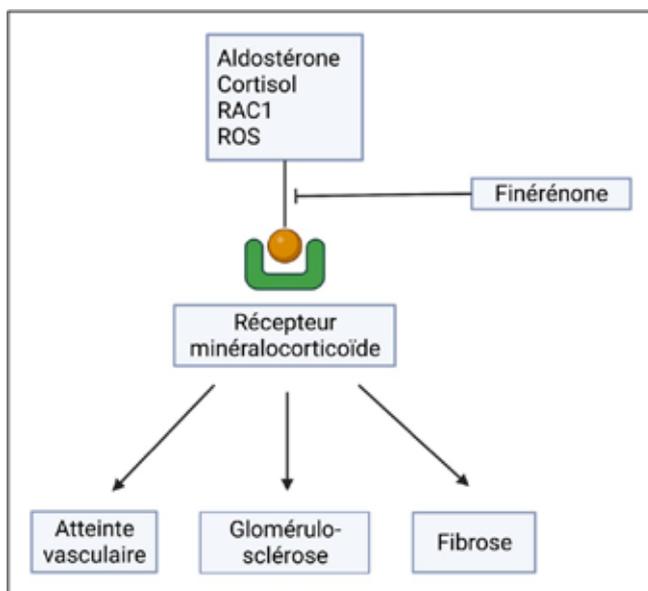
Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle central dans l'homéostasie hydrosodée. Ce faisant, il intervient dans la balance hydrique, la régulation de l'osmolarité, l'adaptation du débit sanguin rénal et donc dans le contrôle tensionnel. Cette voie de signalisation s'initie par la sécrétion de rénine, une hormone produite par les cellules granulaires de l'appareil rénal juxtaglomérulaire. Trois stimuli sont à même d'engendrer un tel relargage par les cellules granulaires : une diminution de la pression de perfusion rénale identifiée par les barorécepteurs de l'artériole afférente, une diminution du sodium parvenant au tubule contourné distal perçue par la *macula densa* et, finalement, une stimulation des récepteurs adrénergiques  $\beta_1$  de l'appareil juxtaglomérulaire<sup>2,3</sup>. Lorsque le SRAA est activé, cela conduit *in fine* à la production d'aldostérone par les mitochondries des cellules de la zone glomérulée (cortex) des glandes surrénales. Cette hormone agit sur les récepteurs minéralocorticoïdes (MR) situés

sur les cellules épithéliales des tubules collecteurs distaux du néphron, avec pour conséquence la réabsorption de sel et la sécrétion de potassium. Par ailleurs, il est désormais acquis que les MR possèdent plusieurs ligands dont le cortisol et l'aldostérone et qu'ils peuvent également être activés indépendamment des ligands dans des contextes d'hyperglycémie, d'hyponatrémie ou encore via la protéine régulatrice « *Rac family small guanosine triphosphatase 1* » (RAC-1)<sup>4</sup>. Au-delà de l'action sur l'homéostasie hydrosodée, les MR semblent jouer un rôle dans d'autres mécanismes. Outre leur localisation au sein des cellules épithéliales des tubules collecteurs distaux, les récepteurs aux minéralocorticoïdes sont également présents dans de nombreux tissus et sont alors considérés comme étant les récepteurs minéralocorticoïdes non-épithéliaux. Aussi, les retrouve-t-on au niveau rénal (cellules mésangiales et podocytaires), cardiaque (cardiomyocytes) ainsi que vasculaire (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses). Ces récepteurs sont également présents au niveau des adipocytes, des glandes sudoripares, des macrophages et de l'hypothalamus<sup>4,5</sup>.

De nombreuses études ont pu montrer que l'hyperactivation de ces MR non épithéliaux peut entraîner entre autres une atteinte rénale de type glomérulaire (capillaire et podocytaire, favorisant l'évolution vers la sclérose), vasculaire (inflammation et remodelage de la paroi des artères) et interstitielle (inflammation et fibrose)<sup>6</sup> (figure 1). Cela sous-tend dès lors l'intérêt porté au blocage de ces MR non épithéliaux, leur vouant des propriétés anti-hypertensives, anti-fibrotiques au niveau cardiaque et rénal ainsi qu'anti-proteinuriques, avec une capacité à ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique<sup>4</sup>.

Figure 1

Implications rénales du récepteur minéralocorticoïde.



Légende : RAC1 = Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; ROS = Dérivés réactifs de l'oxygène.

## LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MINERALOCORTICOÏDES (MRA)

### Spironolactone et éplérénone

Les premiers MRA disponibles sur le marché étaient la spironolactone et l'éplérénone. Ces derniers étaient associés à la survenue de gynécomastie ainsi que d'un risque non négligeable d'hyperkaliémie. En effet, la spironolactone développée en 1950, présente des éléments structurels comparables à la progestérone, ce qui explique le risque de gynécomastie associée. L'éplérénone, apparue plus tardivement en 2002, a été étudiée en réaction aux effets indésirables de la spironolactone, se distinguant par une meilleure sélectivité aux MR<sup>7</sup>.

L'étude RALES, établie en 1997, avait pour but d'identifier le risque de mortalité toute cause confondue associée à l'utilisation de la spironolactone. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle comportant 1.663 patients connus pour une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (< 35%) déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (iEC), un diurétique de l'anse et dans la plupart des cas, de la digoxine. Les résultats s'étaient avérés encourageants, établissant une diminution des risques de mortalité de l'ordre de 30% et d'hospitalisation pour décompensation cardiaque de 35%. Néanmoins, 10% de cas de gynécomastie étaient identifiés. Le risque d'hyperkaliémie sévère avait quant à lui été considéré comme minime<sup>8</sup>.

S'en est suivie l'étude EPHEsus, une étude randomisée en double aveugle contre placebo de l'efficacité de l'éplérénone sur la morbidité et la mortalité des patients atteints d'un infarctus myocardique aigu compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'une insuffisance cardiaque. L'étude a enrôlé 6.632 patients et a conclu en une amélioration de la survie ainsi qu'à une diminution du taux d'hospitalisation avec un nombre de sujet à traiter de 50 pour sauver une vie en un an. Cette étude appuyait par ailleurs également l'avantage de l'éplérénone dans l'absence de différence en termes de gynécomastie entre les groupes éplérénone et placebo. Une augmentation du risque d'hyperkaliémie était cependant soulignée, insistant sur l'importance du monitoring au cours du traitement<sup>9</sup>.

### LES ANTAGONISTES NON STEROÏDES DES RECEPTEURS MINERALOCORTICOÏDES (NSMRA)

Dans l'optique d'optimiser la balance risque-bénéfice associée à l'utilisation des MRA, la recherche de nouvelles molécules à l'action exclusivement ciblée sur les MR, a conduit à l'étude de plusieurs molécules dénommées antagonistes non stéroïdiens des récepteurs minéralocorticoïdes (nsMRA) dont, notamment, l'esaxérénone, l'océdurénone, ou encore la finirénone. Nous nous attarderons spécifiquement sur la finirénone qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> février 2023.

#### Finirénone

La finirénone se distingue des autres nsMRA par sa plus grande activité et sa plus grande sélectivité sur

le MR. Son temps de demi-vie est de l'ordre de 2 à 3 heures et elle ne possède pas de métabolites actifs<sup>4</sup>. Il ne lui est pas attribué d'effets indésirables sur le plan sexuel et elle présente peu d'effet sur la tension artérielle. Aussi, l'étude « *Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study* » (ARTS), identifiait-elle une moindre incidence d'hyperkaliémie sous traitement par la finirénone (à la dose de 10 mg par jour) comparativement au traitement par spironolactone (à la dose de 25 à 50 mg par jour)<sup>9</sup>.

Récemment, trois grandes études (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD et FIDELITY) ont permis de mettre en évidence la capacité de la finirénone à ralentir la progression de la maladie rénale chronique chez le patient diabétique de type 2 (tableau 1).

La première, publiée en décembre 2020 sous le nom de « *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes* » (FIDELIO-DKD) et élaborée en vue de déterminer l'impact de la finirénone sur la MRC, consistait en une étude randomisée en double-aveugle, dans laquelle 5.734 patients atteints d'un diabète de type 2 ont été randomisés dans le groupe finirénone ou dans le groupe placebo. Les critères d'éligibilité comptaient un rapport albumine sur créatinine (ACR) entre 30 et 300 mg/g de créatinine, un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) inférieur à 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle et une rétinopathie diabétique ou un ACR entre 300 et 5.000 mg/g de créatinine et un eGFR estimé entre 25 et 75 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. Cette étude a permis d'identifier une diminution de la progression de la MRC (considérée comme une diminution de  $\geq 40\%$  de l'eGFR par rapport à la valeur de base) (Hazard ratio [HR] = 0,81; Intervalle de confiance [IC] 95% 0,72 – 0,92; p = 0,001) ainsi qu'une diminution du nombre de décès associés à une cause rénale. En outre, une diminution du risque de décès associé à une cause cardiovasculaire, une diminution des infarctus myocardiques non fatals, ainsi qu'une diminution du risque d'AVC non fatal et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ont également été objectivés (HR = 0,86; IC 95% 0,75 – 0,99; p = 0,03). Aussi, cette première étude tendait-elle à confirmer l'efficacité de cette molécule en termes de néphroprotection ainsi que de cardioprotection. Néanmoins, l'utilisation de cette molécule a également été grevée d'un risque global d'hyperkaliémie augmenté<sup>10</sup>.

La seconde étude, « *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes* » (FIGARO-DKD), publiée un an plus tard en décembre 2021, avait quant à elle pour principal dessein de déterminer l'impact de la finirénone sur la diminution des événements cardiovasculaires chez le patient atteint d'un diabète de type 2 et d'une MRC de grade 1 à 2

avec une albuminurie sévèrement élevée ou de grade 3 à 4 avec une albuminurie modérément élevée. Les critères d'éligibilité étaient ostensiblement similaires à l'étude FIDELIO-DKD. Étaient éligibles, les patients présentant un ACR entre 30 et 300 mg/g de créatinine et un eGFR entre 25 et 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou les patients ayant un ACR entre 300 et 5.000 mg/g de créatinine et un eGFR supérieur ou égal à 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>. 7.537 patients ont pu être randomisés dans l'étude. Les auteurs sont parvenus à mettre en évidence, dans le groupe finirénone, une diminution du risque de mortalité de cause cardiovasculaire, d'infarctus myocardique non fatal, d'AVC non fatal ainsi que de l'incidence d'hospitalisations pour décompensation cardiaque (HR = 0,87; IC 95% 0,76 – 0,98; p = 0,03). Aucune différence significative entre le groupe finirénone et le groupe placebo n'a pu être mise en lumière en ce qui concerne l'impact sur la fonction rénale ou sur le risque de mortalité d'origine rénale (HR = 0,87; IC 95% 0,76 – 1,01; p = 0,03). Néanmoins, ils ont identifié une meilleure diminution de l'ACR à 4 mois par rapport au taux de base dans le groupe finirénone par rapport au groupe placebo (moyenne des moindres carrés = 0,68; IC 95% 0,65 – 0,7)<sup>11</sup>.

Ces deux premières études se distinguent dès lors par leur complémentarité, étant donné qu'ensemble, elles regroupent les différents stades de la MRC, de 1 à 4, avec une variabilité de l'ACR dépendant de l'étude. L'analyse combinée des résultats de FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD a porté à la publication de l'étude FIDELITY (*Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease*)<sup>12</sup>. Cette étude avait pour objectif de déterminer l'efficacité et le profil de sécurité de la finirénone au sein des différents stades de la MRC chez le patient diabétique de type 2. Cette dernière a permis d'identifier, avec la finirénone comparativement au groupe placebo, une diminution de 30% du risque relatif de diminution de l'eGFR  $\geq 57\%$ , une diminution de 20% du risque relatif d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (nécessité de recours à la dialyse ou à la transplantation) et une diminution de 19% du risque relatif d'évolution de l'eGFR  $< 15$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. (HR = 0,77; IC 95% 0,67 – 0,8; p = 0,0002). Sur le plan des effets indésirables, FIDELITY a mis en évidence un risque d'hyperkaliémie plus élevé avec l'utilisation de la finirénone par rapport au placebo, néanmoins avec un impact clinique faible (discontinuation du traitement pour 1,7% des patients dans le groupe finirénone comparativement à 0,6% dans le groupe placebo). Cette étude admet cependant ne pas prendre en compte les patients présentant une MRC non albuminurique et ne compter qu'un petit nombre de patients d'origine africaine.

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
<b>Date de publication</b>	23 octobre 2020	28 août 2021	22 novembre 2021
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo.	Etude clinique multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo.	Analyse prospective d'efficacité et d'innocuité combinant les données des études FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD.
<b>Critères d'éligibilité</b>			
Âge	≥ 18 ans		
Diabète	Type 2		
Insuffisance rénale chronique	1 des 2 ensembles de critères suivants	1 des 2 ensembles de critères suivants	Ensemble des patients inclus dans les études FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD
	1 <sup>er</sup> ensemble <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR entre 30 et ≤ 300 mg/g de créatinine</li> <li>• DFG entre 25 et &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle</li> <li>• Rétinopathie diabétique</li> <li>• Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L</li> </ul>	1 <sup>er</sup> ensemble <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR entre 30 et ≤ 300 mg/g de créatinine</li> <li>• DFG entre 25 et ≤ 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle</li> <li>• Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L</li> </ul>	
	2 <sup>e</sup> ensemble <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR entre 300 et 5000 mg/g de créatinine</li> <li>• DFG entre 25 et &lt; 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L</li> </ul>	2 <sup>e</sup> ensemble <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR entre 300 et 5000 mg/g de créatinine</li> <li>• DFG ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L</li> </ul>	
Traitement préalable	iECA ou ARA à la dose maximale exempte d'effets indésirables.		
<b>Période de rodage</b>	Ajustement des traitements de fond autorisé (y compris iECA et ARA). Ré-évaluation de l'éligibilité en fin de période de rodage. Ratio 1 :1 ; Finérénone : Placebo		
<b>Randomisation</b>	Ratio 1 :1 ; Finérénone : Placebo		
<b>Dose de Finérénone administrée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DGF entre 25 et &lt; 60 mL/min/1,73<sup>2</sup> de surface corporelle : 10 mg par jour en une prise</li> <li>• DGF ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle : 20 mg par jour en une prise</li> </ul>		
<b>Adaptation de la dose de Finérénone à 1 mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Majoration de la dose à 20 mg si kaliémie ≤ 4,8 mmol/L et stabilité de la DFG.</li> <li>• Diminution de la dose à 10 mg si kaliémie &gt; 4,8 mmol/L ou diminution de la DFG.</li> <li>• Interruption si kaliémie &gt; 5,5 mmol/L et reprise dès que &lt; 5,0 mmol/L</li> </ul>		
<b>Délai du suivi des patients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>er</sup> mois</li> <li>• 4<sup>e</sup> mois</li> <li>• Puis, tous les 4 mois</li> </ul>		

	<b>FIDELIO-DKD</b>	<b>FIGARO-DKD</b>	<b>FIDELITY</b>
<b>Critères de jugement principal, composite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant <math>\geq 90</math> jours ou transplantation rénale)</li> <li>○ DFG <math>&lt; 15</math> mL/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> de surface corporelle</li> </ul> </li> <li>• Diminution de la DFG de <math>\geq 40</math> % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines</li> <li>• Mort de cause rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès de cause cardiovasculaire</li> <li>• Infarctus myocardique non fatal</li> <li>• AVC non fatal</li> <li>• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composite cardiovasculaire                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Décès cardiovasculaire</li> <li>○ Infarctus myocardique non fatal</li> <li>○ AVC non fatal</li> <li>○ Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</li> </ul> </li> <li>• Composite rénal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insuffisance rénale                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant <math>\geq 90</math> jours ou transplantation rénale)</li> <li>▪ DFG <math>&lt; 15</math> mL/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> de surface corporelle</li> </ul> </li> <li>○ Diminution de la DFG de <math>\geq 57</math> % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines</li> <li>○ Mort de cause rénale</li> </ul> </li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaire, composite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mort de cause cardiovasculaire</li> <li>• Infarctus myocardique non fatal</li> <li>• AVC non fatal</li> <li>• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</li> <li>• Mort de toute cause</li> <li>• Hospitalisation pour toute cause</li> <li>• Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4<sup>e</sup> mois</li> <li>• Insuffisance rénale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la DFG <math>\geq 57</math> % par rapport à la valeur initiale pendant <math>\geq 4</math> semaines</li> </ul> </li> <li>• Mort de cause rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant <math>\geq 90</math> jours ou transplantation rénale)</li> <li>• DFG <math>&lt; 15</math> mL/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> de surface corporelle</li> <li>• Diminution de la DFG de <math>\geq 40</math> % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines</li> <li>• Mort de cause rénale</li> </ul> </li> <li>• Hospitalisation pour toute cause</li> <li>• Mort de toute cause</li> <li>• Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4<sup>e</sup> mois</li> <li>• Insuffisance rénale                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la DFG <math>\geq 57</math> % par rapport à la valeur initiale pendant <math>\geq 4</math> semaines</li> </ul> </li> <li>• Mort de cause rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composite rénal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diminution de la DFG de <math>\geq 40</math> % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines</li> </ul> </li> <li>• Mort de cause rénale</li> </ul> </li> <li>• Mortalité de toute cause</li> <li>• Hospitalisation pour toute cause</li> <li>• Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4<sup>e</sup> mois</li> </ul>

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
Nombres de participants inclus dans l'analyse statistique	5.674	7.352	13.026
Âge médian moyen (ans) ± DS	65,6 ± 9,1	64,1 ± 9,8	64,8 ± 9,5
DFG moyen (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> de surface corporelle) ± DS	44,3 ± 12,6	67,8 ± 21,7	57,6 ± 21,7
ACR médian (mg/g de créatinine) (IQR)	852 (446-1634)	308 (108-740)	515 (198-1147)
Kaliémie moyenne (mmol/L) ± DS	4,37 ± 0,46	4,33 ± 0,43	4,35 ± 0,44
Hazard Ratio du Critère de jugement principal (intervalle de confiance à 95 %)	0,82 (0,73-0,93 ; p = 0,001)	0,87 (0,76-0,98 ; p=0,03)	Composite cardiovasculaire 0,86 (0,78-0,95 ; p=0,0018) Composite rénal 0,77 (0,67-0,88 ; p=0,0002)
Nombre de patients à traité pour prévenir un élément du critère de jugement principal (intervalle de confiance de 95 %)	42 (22-397)	47 (26-226)	Composite cardiovasculaire 46 (29-109) Composite rénal 60 (38-142)
Survenue d'une hyperkaliémie nécessitant l'interruption de la finérénone <i>versus</i> du placebo (%)	2,3 <i>versus</i> 0,9	1,2 <i>versus</i> 0,4	1,7 <i>versus</i> 0,6

iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; ACR : albuminurie-créatininurie ratio ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; ERR : épuration extra-rénale ; DS : déviation standard ; IQR : interquartile range.

Par ailleurs, sont apparus sur le marché, concomitamment à l'élaboration de ces études, les inhibiteurs du SGLT-2. Aussi, certains patients inclus dans les études FIGARO-CKD et FIDELIO-CKD, ont-ils bénéficié de ces derniers, sans pour autant avoir été exclus. L'impact des inhibiteurs des SGLT-2 sur les résultats analysés est, ce faisant, d'interprétation compliquée.

## LA PRISE EN CHARGE DE LA MRC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2

Chez le patient diabétique de type 2, hypertendu et présentant une albuminurie  $\geq 30$  mg/g de créatinine, les recommandations actuelles édictées en 2022 par « *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* » (KDIGO) comprennent dans un premier temps, outre les règles hygiéno-diététiques de base, l'initiation d'un inhibiteur du SRA à la dose maximale tolérée par le patient. En outre, chez les patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique dont l'eGFR est  $> 20$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, un inhibiteur du SGLT-2 devrait être instauré. Ce n'est qu'en dépit d'une albuminurie non contrôlée ( $\geq 30$  mg/g de créatinine), malgré l'utilisation d'un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée, que l'introduction d'un MRA est préconisée pour autant que le débit de filtration glomérulaire soit  $\geq 25$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et que la kaliémie ne soit pas  $> 4,8$  mmol/L. En outre, l'utilisation d'un nsMRA est privilégiée, en particulier la finérénone, seule molécule pour laquelle on dispose d'études prouvant leur efficacité au long terme. La dose recommandée à l'initiation du traitement est de

10 mg par jour lorsque le débit de filtration glomérulaire se situe entre 25 et 59 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et 20 mg par jour lorsque le débit de filtration glomérulaire est  $\geq 60$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>. Il est recommandé de suivre la kaliémie un mois après l'instauration du traitement, et, ensuite, tous les 4 mois avec la possibilité de majorer la dose à 20 mg par jour (si la dose initiale était de 10 mg) si la kaliémie est bien contrôlée. Si la kaliémie se situe entre 4,9 et 5,5 mmol/L, la même dose initiale doit être poursuivie. En revanche, si la kaliémie dépasse les 5,5 mmol/L, le traitement doit être interrompu et ne peut être réintroduit que pour une kaliémie à nouveau contrôlée  $\leq 5$  mmol/L<sup>13</sup>.

La rigueur que suppose le suivi de la kaliémie, sous-tend la difficulté d'implémenter cette nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique courant de la MRC associée au diabète de type 2. C'est dans ce contexte que l'étude observationnelle prospective FINE-REAL, recrutant 5500 patients est actuellement en cours depuis juin 2022, en vue de déterminer l'impact de l'utilisation de la finérénone dans la pratique clinique réelle, son efficacité et son innocuité. Cette étude a pour objectif d'identifier les caractéristiques cliniques des participants, les raisons de l'initiation ou de l'arrêt du traitement, la durée du traitement, la dose administrée ou encore les autres médicaments associés. En outre, la problématique de l'hyperkaliémie y sera également étudiée en vue d'en apprécier le réel danger. Cette étude devrait se poursuivre jusqu'en novembre 2027 avec de premiers résultats espérés pour janvier 2028. Il y a donc fort à attendre de cette dernière afin d'assurer ou non l'avenir de la finérénone au sein de l'arsenal thérapeutique de la MRC associée au diabète de type 2<sup>14</sup>.

## CONCLUSION

La finérénone semble être un traitement efficace dans le ralentissement de la progression de la MRC chez les patients diabétiques de type 2, avec un bon profil de sécurité. Des études plus larges sont attendues afin de mieux évaluer son impact dans la pratique clinique courante ainsi que son efficacité dans la MRC non diabétique et en association avec les inhibiteurs de SGLT-2.

**Conflits d'intérêt : néant.**



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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF *et al.*; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
2. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists : a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):140.
3. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists : the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000;57(4):1408-11.
4. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD : A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):658-66.
5. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade : Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S47-S53.
6. Fujii W, Shibata S. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Preventing Chronic Kidney Disease Progression : Current Evidence and Future Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7719.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B *et al.*; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
9. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiuade M, Filippatos G, Krum H *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease : a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2453-63.
10. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
11. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P *et al.*; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63.
12. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A *et al.*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease : the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84.
13. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
14. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, Pantalone KM, Wanner C, Hamacher S *et al.* Design and rationale of FINE-REAL : A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2023;37(4):108411.

Travail reçu le 1<sup>er</sup> juin 2023; accepté dans sa version définitive le 13 juin 2023

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. VANWIELENDAELE  
Hôpital Erasme  
Service de Néphrologie  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : maxime.vanwielendaele@hubruxelles.be

## La médecine est-elle sociale ?

ROLAND M.<sup>1</sup>, REA A.<sup>2</sup> et FORTUNIER C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de Médecine générale ULB - Médecins du Monde - Projet LAMA

<sup>2</sup>GERME - Institut de sociologie, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

De l'engagement éthique et professionnel des soignants en tous temps et en tous lieux, jusqu'à *One Health*, la prise en compte de l'enchaînement des différents modèles des problématiques sociales a permis d'avancer dans les origines, la détermination et peut-être même la causalité de l'état de santé et de bien-être des individus et des populations. Le social traverse toutes les dimensions des systèmes de santé, des individus à leur échelle personnelle et des populations dans leurs dimensions collectives et communautaires. Il constitue le socle de toute élaboration conceptuelle dans la compréhension et de toute construction pragmatique dans l'action. Les éléments pertinents en sont les déterminants médicaux et non médicaux de la santé, les inégalités sociales de santé, la vulnérabilisation, l'intersectionnalité, la perspective écosociale et le modèle *One Health*. Tous sont brièvement abordés d'une manière théorique et pratique.

Rev Med Brux 2023; 44 : 248-257

Doi : 10.30637/2023.22-105

Mots-clés : politique de santé, inégalités sociales, santé unique, intersectionnalité, systèmes de soins de santé intégrés, analyse de la complexité

### ABSTRACT

From the ethical and professional commitment of caregivers, always and in all places, to One Health, the consideration of the sequence of different models of social issues has made it possible to advance in the origins, determination and perhaps even causality of the health status and well-being of individuals and populations. The social dimension runs through all the topics of health systems, from the personal level of individuals to the collective and community levels of populations. It is the basis of all conceptual development in understanding and all pragmatic construction in action. The relevant elements are the medical and non-medical determinants of health, social inequalities in health, vulnerabilization, intersectionality, ecosocial theory and the One Health model. All of them are briefly addressed in a theoretical and practical way.

Rev Med Brux 2023; 44: 248-257

Doi: 10.30637/2023.22-105

Key words: health policy, social inequalities, one health, intersectionality, integrated health care systems, complexity analysis

### INTRODUCTION

De tous temps et en tous lieux, les médecins et les soignant.e.s ont eu le souci de répondre aux demandes d'aide et de soins qui leur étaient adressées, en particulier par ceux.celles qui en avaient le plus besoin. A cette inclinaison individuelle se sont mêlés des éléments religieux, éthiques et moraux, déontologiques, professionnels, philosophiques et politiques, et aussi économiques, qui poussent à concevoir la santé aussi dans un cadre sociétal et collectif. Tous ces éléments participent à une approche dite sociale de la médecine, qui s'intéresse aussi aux dimensions publiques de la santé.

La santé publique peut être considérée comme un champ d'action collectif : celui des efforts organisés de la société pour prévenir la maladie, promouvoir la

santé et soigner les malades dans les meilleures conditions possibles. Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, différentes appellations se sont succédé pour approcher le concept d'intervention sur la santé des populations, dans un cadre autre que le soin individuel. Au Royaume-Uni par exemple, on parle de « *preventive medicine* » au début du siècle, de « *social medicine* » dans les années '40, de « *community medicine* » dans les années '60 et de « *public health medicine* » à la fin des années '80.

La santé publique concerne les soins et la médecine, mais également de nombreux autres domaines. En effet, sa pratique effective requiert une multidisciplinarité et des partenariats intersectoriels. Dans ce cadre, le terme « médecine sociale » correspond

donc à une appellation ancienne, encore centrée sur la « médecine ». Cela dit, il garde une utilité lorsqu'on veut aborder de manière plus spécifique la pratique médicale exercée dans le contexte plus large du social. On aurait cependant tort de considérer la médecine sociale comme une médecine à part, une médecine pour les pauvres, une médecine de second rang, voire une pauvre médecine. Il s'agit plutôt de voir la médecine en relation avec la société, au travers mais au-delà des seul.e.s malades, comme une approche globale de la médecine et des patient.e.s.

Les professionnel.le.s que sont les médecins ont d'ailleurs par nature une identité, une compétence et une responsabilité sociales<sup>1,2</sup>. Il est attendu d'eux.elles qu'ils.elles suivent les priorités de santé et qu'ils.elles soient sensibilisé.e.s aux questions d'accessibilité et de qualité des soins, mais également aux inégalités et aux nouveaux enjeux sanitaires<sup>22</sup>. C'est dans ces perspectives que se sont inscrites en Belgique, dès le départ et jusqu'à ce jour, les maisons médicales et de nombreuses structures d'aide et de soins du secteur social-santé ambulatoire, en lien ou parfois en opposition avec l'approche hospitalière spécialisée, devenue de plus en plus technologique et parfois déshumanisée, essentiellement depuis les années '70.

Se demander si la médecine est sociale consiste à interroger les dimensions sociales de la santé et du bien-être. Les éléments relevant en sont les déterminants médicaux et non-médicaux de la santé, les inégalités sociales de santé, la vulnérabilisation, l'intersectionnalité, la perspective écosociale et le modèle *One Health*. Ces concepts et approches sont brièvement abordés d'une manière théorique et pratique. Ils nous poussent à appréhender les déterminants de la santé et du bien-être comme les fruits de rapports sociaux et à souligner alors la nécessité de consolider une politique de santé publique.

## LES DÉTERMINANTS DE LA SANTÉ

La constatation que les plus démunis.e.s étaient aussi les plus malades de la société a abouti trop rapidement et pendant trop longtemps à un jugement de valeur sur leur responsabilité individuelle : les modes de vie et les comportements inadéquats (alcoolisme, mauvaise alimentation, manque d'hygiène, sexualité, violences, etc.) causeraient de nombreuses maladies (telles la tuberculose, la syphilis, la démence, etc.) menant l'approche sociale de la médecine à préconiser un ensemble de règles pour une vie « hygiénique ». Ce modèle de pensée a persisté au moins jusqu'au début du 20<sup>e</sup> siècle et continue encore

à habiter notre inconscient collectif et certains de nos mythes sociétaux.

Mais, de plus en plus, est apparue la prégnance puis a été démontrée l'importance primordiale des déterminants qualifiés d'indirects ou de macro- (de grande échelle). Ceux-ci influent à long terme et globalement sur l'état de santé des populations mais aussi des personnes qui les composent, prises individuellement. Les comportements, par exemple, résultent certainement de choix personnels liés à l'histoire, à la famille, aux milieux de vie, aux événements passés et présents, etc. mais ils dépendent également de l'appartenance culturelle, du contexte temporel et local, des conditions socio-économiques, du marché du travail et du logement, du système éducatif, des écosystèmes locaux et généraux, etc. Et ce sont ces derniers éléments qui constituent la part relative prépondérante de l'ensemble des déterminants.

Le type d'alimentation des personnes en est un exemple éclairant. La manière de manger peut être simplement considérée comme un choix personnel, témoin des préférences et des goûts de chacun.e. Ce ne serait donc pas un sujet politique mais culturel et individuel. Et pourtant, parallèlement à cette vision restreinte, l'alimentation apparaît clairement relever du contexte global, familial, économique et social, du temps et du lieu propres à la personne qui mange. L'accent mis sur l'échelon individuel a tendance à voiler l'importance des rapports sociaux et du contexte général. Il en va de même pour tous les comportements (tels le tabagisme, l'alcoolisme, la pratique du sport, la prévention, etc) reliés au libre arbitre de chacun mais aussi à un ensemble de conditions d'existence. Et les conséquences en matière de santé publique sont majeures : en Belgique, par exemple, la moitié de la population est en surpoids, 16 % est obèse<sup>3</sup>, ce qui contribue de manière importante à l'état de santé global puisque 11 % des décès en 2021 sont directement liés à la nutrition, ou plutôt à la malnutrition<sup>4</sup> et les chiffres sont d'autant plus élevés qu'ils concernent les plus défavorisé.e.s.

De multiples modélisations ont été élaborées pour figurer concrètement cet état de fait. Le modèle de Stronks proposé en 2006 pour étudier la situation des politiques et interventions de lutte contre les inégalités en matière de santé aux Pays-Bas<sup>5</sup>, définit les déterminants qui ont des effets directs ou indirects sur la santé. Il met en avant l'importance d'une catégorie de déterminants autres que les déterminants médicaux : les déterminants qualifiés d'indirects ou de macro- (de grande échelle). Plusieurs études ont voulu quantifier la proportion relative du poids de ces deux catégories de déterminants. Les

1 Le référentiel CanMEDS du Collège royal des Médecins et des Chirurgiens du Canada, devenu quasi une norme en la matière, comporte un chapitre entier dédié à cet aspect : « *Les médecins doivent démontrer un engagement envers la société en reconnaissant et en respectant ses attentes en matière de soins de santé, c'est-à-dire : 1) Assumer sa responsabilité sociale envers les patients, la société et la profession et répondre aux attentes de la société à l'endroit des médecins ; 2) Démontrer leur engagement à participer à des initiatives liées à la sécurité des patients et à l'amélioration de la qualité des soins.* »

Référentiel CanMEDS. Collège royal des Médecins et des Chirurgiens du Canada, 2006. Consulté le 03/12/2022. <https://www.royalcollege.ca/rcsite/canmeds/about-canmeds-f>

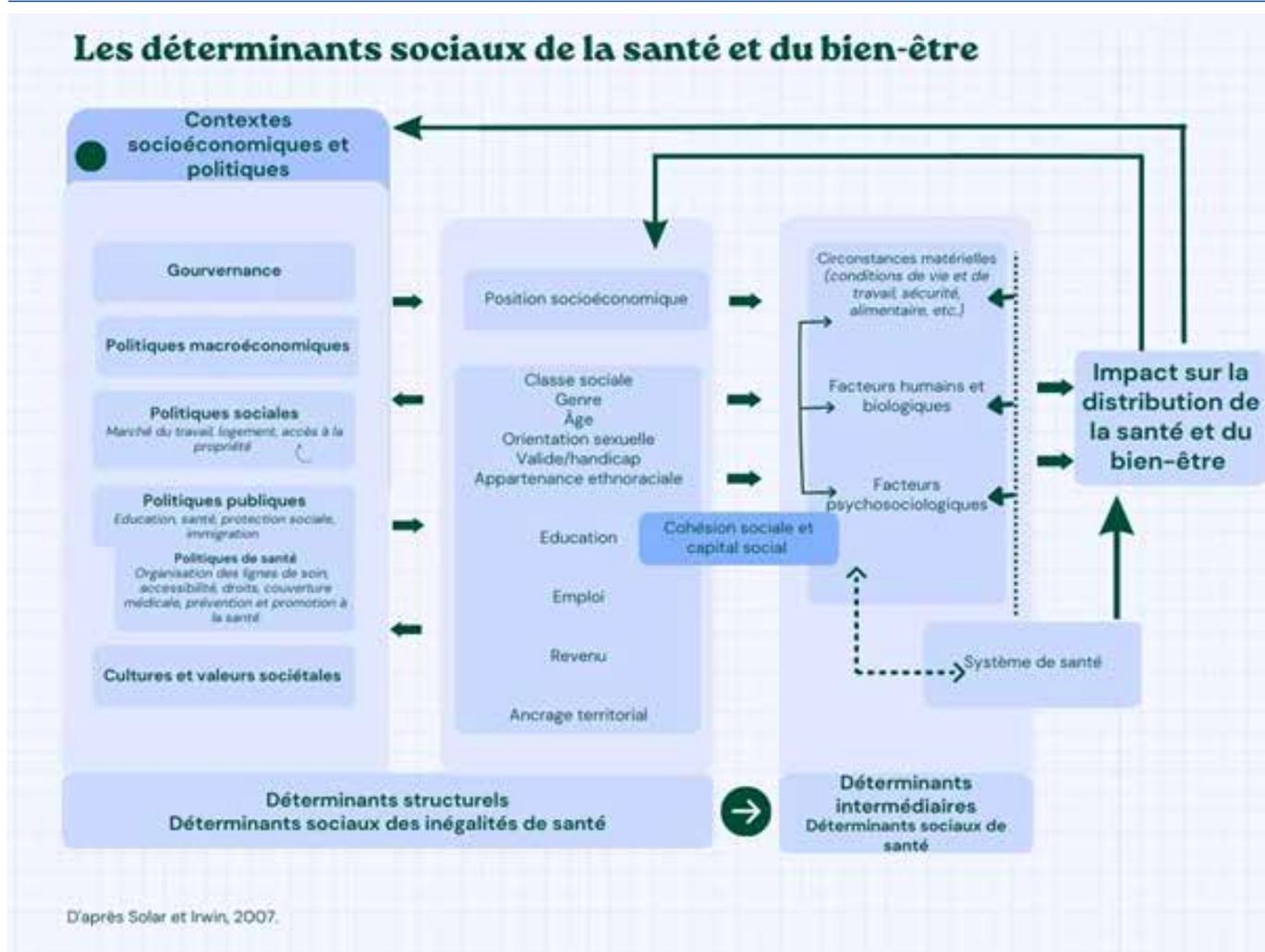
résultats arrivent de manière convergente au même ordre de grandeur<sup>6-8</sup>: 15-20% pour les déterminants médicaux, 80-85% pour les déterminants sociaux (structurels) aux effets indirects, répartis en conditions socio-économiques, modes et habitudes de vie (40-50%), prédispositions génétiques (20-30%) et écosystèmes environnementaux (20%).

En 2011, la Commission des Déterminants sociaux de la Santé de l'OMS publie le modèle de Solar et Irwin<sup>9</sup>

(figure 1). Ce modèle regroupe de nombreux éléments pertinents en deux grandes catégories : d'une part les déterminants structurels qui constituent les déterminants sociaux indirects des inégalités de santé, d'autre part les déterminants intermédiaires, à savoir les déterminants sociaux de santé. L'ensemble constituant les déterminants sociaux (non médicaux) de la santé et du bien-être.

Figure 1

Les déterminants sociaux (non médicaux) de la santé et du bien-être (d'après le modèle de Solar et Irwin).



Ce modèle dépeint les effets dynamiques et réciproques des déterminants sociaux de la santé et du bien-être sur la distribution de la santé et du bien-être. Les déterminants structurels englobent les interactions entre les contextes socioéconomiques et politiques d'une part et d'autre part les positions et statuts sociologiques des individus. Ils témoignent de dynamiques inégalitaires qui ont des effets sur les déterminants intermédiaires de santé.

Le système de santé en tant que tel (les soins proprement dits), situé dans le bloc de droite et un peu excentré, constitue la classe spécifique des déterminants médicaux de la santé. Il apparaît intuitivement

qu'un bon système de soins, accessible à toutes et tous, est nécessaire pour prendre en charge et traiter les malades et leurs maladies. Et pourtant, ce sont des facteurs plus macro- (politiques, économiques, éducationnels, liés au milieu du travail, etc.) qui conditionnent l'état de santé global de la population.

### LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ

Si, en effet, surtout à l'échelon individuel, un mauvais état de santé peut entraîner une chute du statut social (perte de travail, du réseau social, parfois familial, diminution des revenus, difficultés à

assumer les frais courants dont les prêts contractés, isolement, invalidité et handicap), ce sont surtout les facteurs sociaux qui ont les impacts les plus importants sur l'état de santé, comme en témoignent la majorité des indicateurs de santé publique.

Une association statistique significative est en effet bien démontrée entre toute une série d'indicateurs sociaux (niveau d'étude, revenus, statut de chômage, d'invalidité ou de handicap, locataire ou propriétaire, monoparentalité, territoire, ...) et une autre de nature sanitaire (espérance de vie absolue et en bonne santé, mortalité périnatale, globale ou spécifique, lieu de décès, prévalence et évolution de la maladie mentale, poids de naissance<sup>10</sup>, index carieux, couvertures préventives, ...). Et ces répercussions du statut socio-économique sur l'état de santé sont très progressives, par tout petits paliers. Celui-ci, démontré comme facteur de risque indépendant, se manifeste en effet selon un gradient continu définissant le concept d'inégalités sociales de santé<sup>11-14</sup>. Ce gradient social est évident dans l'enquête HBSC<sup>15</sup> (*Health Behaviour in School-aged Children*) qui, entre autres, compare les méthodes auxquelles les élèves avaient eu recours pour contrôler leur poids ou en perdre au cours des 12 derniers mois. Parmi 14 méthodes présentées, 6 sont considérées comme défavorables à la santé : sauter un repas, se limiter à un aliment ou groupe d'aliments, jeûner 24 h ou plus, fumer plus, se faire vomir et utiliser des pilules amaigrissantes ou laxatives. Plusieurs indicateurs permettent de rendre compte des disparités socio-économiques : le genre, le niveau d'aisance matérielle, le niveau d'aisance financière perçue, le statut migratoire, le statut des parents vis-à-vis de l'emploi et leur niveau d'éducation, ainsi que la structure familiale dans laquelle vit l'élève. Les méthodes défavorables à la santé étaient plus courantes parmi les élèves les moins favorisé.e.s, alors que les méthodes favorables (faire du sport, manger plus de fruits et de légumes et boire moins de boissons sucrées) concernaient tendanciellement plus les catégories d'élèves plus favorisé.e.s.

La mutualité Solidaris<sup>16</sup> de même que l'ASBL FIAN<sup>II</sup> ont bien mis en évidence que, même s'il est bien question d'un contexte socio-économique, il ne s'agit pas que d'une problématique financière et matérielle, mais que l'accessibilité pratique, informative, sociale et culturelle joue également un rôle fondamental<sup>17</sup>. L'accès à une alimentation de qualité suppose sa disponibilité, mais également la disposition des individus à choisir parmi l'offre alimentaire. Outre les enjeux de prix des denrées, l'éducation à l'alimentation, mais également les déterminants socio-culturels jouent un rôle prépondérant dans ce processus de choix.

Le gradient social est en fait constaté dans quasiment tous les domaines touchant à la santé, mis en évidence, notamment au travers de la série des indi-

cateurs sanitaires précédemment cités comme l'espérance de vie : le gradient en Belgique entre les groupes les plus favorisés et les plus défavorisés est de 8,9 ans pour les hommes et de 6,0 pour les femmes en 2019, augmenté à 9,3 pour les hommes et 6,3 pour les femmes en 2020, parallèlement à une diminution de l'espérance de vie, en partie due à l'épidémie de Covid-19<sup>18</sup>. Les chiffres relatifs à l'espérance de vie sans invalidité (EVSI) sont encore plus impressionnants : gradient en 2011 de 10,5 années à l'âge de 25 ans, de 6,7 à 50 ans, de 2,5 à 65 ans pour les hommes, de 13,4, 7,7 et 4,6 années aux mêmes âges pour les femmes.

Le lieu de décès, un des éléments caractérisant la qualité de (la fin de) vie, montre les mêmes différences en fonction du statut socio-économique. Alors que la plupart d'entre nous désirerait faire son grand départ dans sa propre maison, entouré des siens<sup>19</sup>, la fréquence de décès en institution de soins (hôpitaux, MRS et maisons de repos) est d'autant plus importante que l'on descend dans les classes sociales. Ainsi les personnes appartenant à la classe la plus faible ont respectivement 17 % et 24 % plus de risque de ne pas mourir chez elles par rapport à la population de référence et à ceux de la classe la plus élevée : moins de moyens financiers, moins de réseau social, moins de recours aux services d'aide à domicile<sup>20</sup>.

Les mêmes tendances reliant état de santé et statut socio-économique s'expriment à tous les niveaux d'échelle : de la plus petite à la plus grande. Au niveau mondial, une corrélation est également mise en évidence entre le PIB par pays et une série d'indicateurs de santé tels l'accès à l'eau potable, l'espérance de vie, la prévalence du SIDA, de la tuberculose, etc.

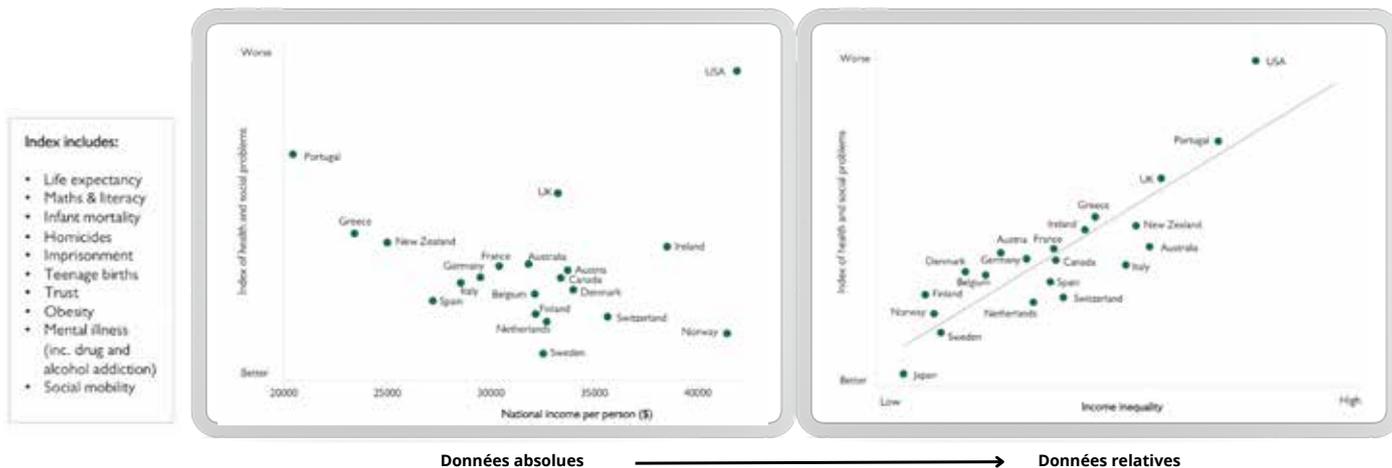
## DE L'ABSOLU AU RELATIF

Les statistiques présentées jusqu'ici sont exprimées en chiffres absolus (par ex. le PIB) et concrétisent un premier modèle des chaînes causales explicatives de l'état de santé des individus et des populations, depuis l'échelon individuel jusqu'à l'entière des communautés et des collectivités (figure 2). Un pas supplémentaire a été franchi en mettant en évidence l'importance première du facteur inégalité qui constitue en soi le facteur prédictif majeur. Cette vision scientifique permet de transcender les conceptions naïves ou moralistes de l'inégalité associée seulement à la perception d'une injustice à corriger en fonction de valeurs humanistes positives. Ce paradigme, pour généreux qu'il soit, nécessite d'être dépassé au niveau de la santé publique parce que, simplement, l'inégalité a des effets néfastes sur la santé de toutes et tous, hommes et femmes, pauvres et riches, ... au-delà de toutes les stratifications sociales<sup>21,22</sup>. Si, à l'intérieur des pays, l'impact des

II FIAN est l'organisation internationale des Droits humains qui promeut « le droit fondamental qu'à toute personne d'être à l'abri de la faim et d'avoir accès à une nourriture de qualité ».

Figure 2

Différence de corrélations entre une série d'indicateurs social-santé et le PIB par personne ou le degré d'inégalité salariale (d'après Wilkinson et Pickett, *The Spirit Level*, 2009).



D'après Wilkinson et Pickett, *The Spirit Level*, 2009

différences de revenus est très net (chaque échelon plus bas dans l'échelle sociale réduit par exemple d'autant l'espérance de vie), l'évidence est bien moindre entre les régions, pas seulement pour les indicateurs purement sanitaires, mais pour toute une série de proxy<sup>III</sup> témoins du bien-être en général<sup>23</sup> : la littératie en santé, la mortalité infantile, le taux d'homicides, d'emprisonnement, de grossesses précoces, d'obésité, de maladies mentales en y incluant les addictions, la confiance dans la société, la mobilité sociale, etc.

L'explication de ce paradoxe tient au fait que le facteur significatif est le revenu relatif : ce qui compte à l'intérieur des sociétés, c'est l'importance des différences des niveaux sociaux. Si la variable prédictive est le degré d'inégalité (estimé par exemple au travers d'un indicateur tel le coefficient de Gini<sup>IV</sup>), la corrélation devient alors parfaite pour les différentes variables étudiées et la causalité est très probable vu le décalage temporel entre elles.

Ce qui ressort également de l'analyse des chiffres qui ont amené à considérer le facteur inégalité comme prépondérant, c'est que celle-ci nuit à tous les membres d'une communauté et pas seulement aux moins nant.e.s d'entre eux.elles, probablement parce qu'une société inégalitaire génère plus de stress, plus de violence dans les rapports sociaux entre tous.toutes<sup>24</sup>. Les conséquences en sont très politiques, montrant bien la nature plurielle de la médecine sociale et de la santé publique :

- L'enrichissement d'un pays s'accompagne d'une détérioration de sa situation sanitaire et sociale si seuls les riches deviennent plus riches ;

- À revenu moyen identique, une population marquée par les inégalités souffre nettement plus qu'une population plus égalitaire et son état de santé global est moins bon ;
- Les inégalités n'affectent pas que les pauvres ; même la santé des plus aisé.e.s est moins bonne dans une société inégalitaire, notamment en matière de santé mentale.

Enfin, en matière d'inégalités, des variations territoriales dans les services de santé ont été documentées dans un large éventail de domaines, tels l'accès, les normes ou la qualité des soins, la consommation des médicaments, la chirurgie, la prestation et l'organisation des services, la qualité des diagnostics, les tests utilisés en médecine générale, l'imagerie médicale, la qualité des références et des traitements, ainsi que leurs résultats. Un article récent<sup>25</sup> en fait une synthèse exhaustive et tente de leur identifier une éventuelle cause commune. Et il semble bien, qu'au-delà des facteurs épidémiologiques, démographiques, sociologiques et logistiques (allocation des ressources) bien connus, l'élément géographique en tant que tel est également un facteur déterminant indépendant. Il se manifeste au travers de variations importantes dans la quantité (sur- et sous-utilisation) et la qualité des actes et des procédures de soins, tous autres éléments égaux par ailleurs. Sa nature profonde reste hypothétique mais l'éthique des professionnel.le.s de santé et des structures de soins paraît en constituer le point commun comme le suggère l'analyse des données sous l'angle des quatre piliers fondant l'éthique, individuelle<sup>26</sup> et de santé publique<sup>27</sup> : la bienfaisance, la non malfaisance, la justice et la garantie de l'autonomie.

III Une variable proxy (ou de substitution) est une variable qui n'est pas significative en soi mais qui remplace la variable primaire (ici le bien-être en général) non ou difficilement observable.

IV L'indice - ou coefficient - de Gini est un indicateur synthétique permettant de rendre compte du niveau d'inégalité pour une variable (par ex. revenus, salaires, niveau de vie) et sur une population donnée. Il varie entre 0 (égalité parfaite) et 1 (inégalité extrême).

## DES INÉGALITÉS AUX VULNÉRABILISATIONS

Les facteurs socio-économiques apparaissent donc très clairement comme des déterminants importants, les plus importants même, comme des éléments prédictifs de l'état de santé des individus pris un par un et des communautés prises collectivement. Ils constituent des facteurs de risque, innés ou acquis, susceptibles de faire entrer, sortir ou rester dans une situation de vulnérabilité dont le mauvais état de santé constitue un indicateur. La vulnérabilité (fragilité, précarité) consiste en l'aptitude d'un être à subir une situation de faiblesse à la suite d'un événement, naturel ou anthropique. Il est ou risque d'être affecté, diminué ou altéré<sup>28</sup>.

Le concept de vulnérabilité en tant que tel souffre de limites pratiques et théoriques : il est utilisé dans des domaines fort différents, il définit des frontières fixes et statiques dans une perspective plutôt quantitative ; il ne prend en compte qu'un nombre limité d'interactions simples en négligeant les multiples synergies, antagonismes et rétrocontrôles complexes ; il mène à la catégorisation avec le risque sous-jacent de stigmatisation ; il omet l'impact et la compréhension de phénomènes provisoires ou définitifs, inducteurs de réactions au changement.

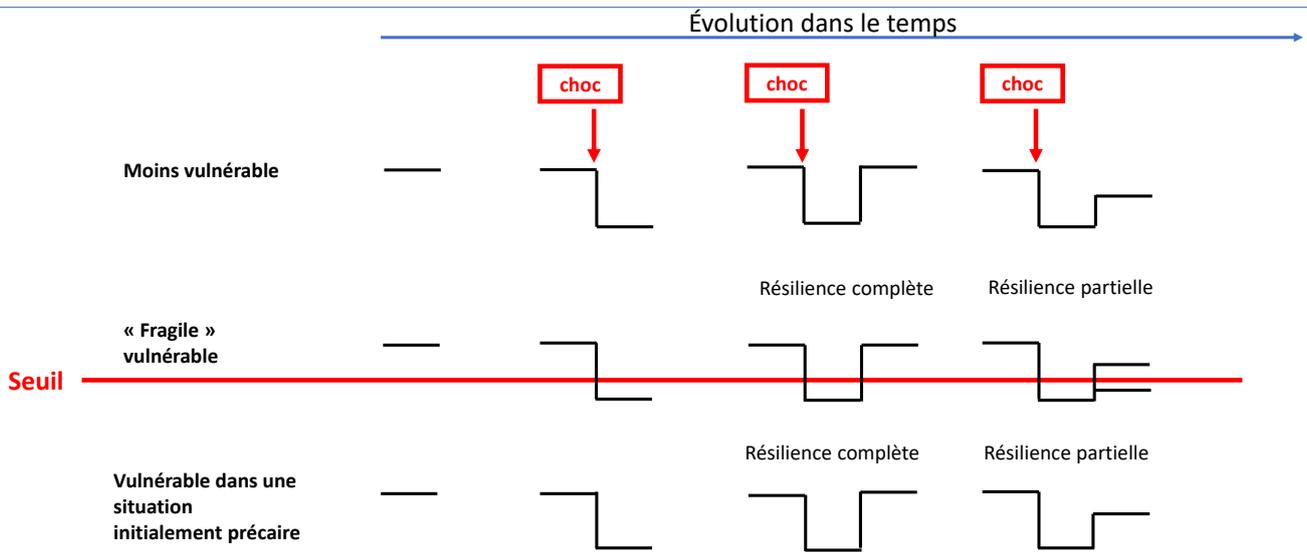
Car même si tout un chacun dispose à sa naissance d'un capital de résistance à la vulnérabilité lié à sa famille, sa culture, son héritage, son milieu social, etc., ce capital de résistance peut évidemment varier

en plus ou en moins selon les événements, les épisodes de vie, les chocs, les relations rencontrés. Le terme dynamique de vulnérabilisation devrait dès lors remplacer celui plus statique de vulnérabilité. La vulnérabilisation est donc un processus aboutissant à tout moment à un état ponctuel, dépendant de trois éléments combinés : la condition initiale ou sous-jacente, l'exposition à un risque individuel ou collectif ou à un choc susceptible d'affecter la santé et le bien-être, la capacité à gérer ces risques et leurs conséquences<sup>29</sup> (figure 3).

Plusieurs études ont évalué les actions et programmes d'intervention menés par les milieux associatifs humanitaires en fonction du paramètre vulnérabilité<sup>30,31</sup>. Elles ont permis d'affiner certaines des grandes catégories génériques du modèle de Solar et Irwin, repris par l'OMS (figure 1) au travers de sous-catégories tels l'enfance (surtout la toute petite enfance et les jeunes en situation de marginalisation), le genre féminin (surtout les femmes enceintes et les familles monoparentales), la vieillesse (surtout le grand âge), les maladies chroniques (dont toutes les addictions), l'immunodépression, la pauvreté (surtout la grande précarité), la malnutrition, le sans-abrisme, la migration et l'exil, le statut illégal (des sans-papiers par ex.), le travail du sexe, etc. Apparaît alors une nouvelle sous-catégorie de population (hyper)vulnérable : les invisibilisé.e.s. Ces dernier.ère.s ont fait l'objet d'une étude concernant les effets sociaux de la crise sanitaire du Covid-19 et de sa gestion politique dans la

Figure 3

Cadre conceptuel pour l'analyse de la vulnérabilité : états initiaux et finaux après exposition à un risque social inattendu (choc).



**Seuil** de bien-être socialement acceptable (seuil de pauvreté, critères de qualité de vie, échelles de condition sociale, etc.)

3 catégories :

- **Moins vulnérable** : personne protégée contre une perte de bien-être ; l'exposition au risque peut causer un déficit de bien-être mais la situation finale reste acceptable socialement
- **« Fragile » vulnérable** : personne exposée à une perte de bien-être qui n'est pas socialement acceptable, mais qui peut ou pas le recouvrer
- **Initialement précaire** : personne qui présente un niveau de bien-être qui est déjà inférieur au seuil acceptable, un choc pouvant encore accentuer la situation

Région de Bruxelles<sup>32</sup>. Ce sont celles et ceux, encore plus que les autres, qui ont subi de plein fouet les conséquences de l'épidémie en raison du cumul de tous les facteurs de risque souvent associés. S'en est suivi une aggravation supplémentaire de leur statut vulnérable (choc supplémentaire de la crise, vulnérabilisation additive, résilience amoindrie et aggravation des inégalités sociales de santé comme dans le modèle conceptuel).

## INTERSECTIONNALITÉ ET « ONE HEALTH »

Souvent donc plusieurs facteurs de risque coexistent, se multipliant les uns les autres dans une construction dialectique plutôt que s'additionnant, pour constituer *in fine* le concept construit d'intersectionnalité. L'intersectionnalité est une approche sociologique et politique se référant à la situation de personnes subissant simultanément plusieurs formes de stratification, de domination ou de discrimination dans une société : le racisme, le sexisme, le classisme, le validisme, l'homophobie, la transphobie et d'autres. Les éléments les plus communément rassemblés sont le genre et la « race » (l'ethnie), depuis la définition de la perspective dans les années '80 dans les milieux féministes afro-américains noirs<sup>33</sup>.

*« Cette grille de lecture intersectionnelle prend le contre-pied d'une approche selon laquelle les rapports inégalitaires seraient des entités indépendantes les unes des autres et dont les effets sur le vécu des individus s'additionneraient. Elle postule au contraire que ces rapports, étroitement imbriqués au sein d'une matrice de domination, interagissent et se construisent mutuellement »<sup>34</sup>.*

L'intersectionnalité concerne l'articulation des rapports sociaux. Elle dépeint les rapports asymétriques dans les logiques structurelles d'inégalités.

L'intersectionnalité remplit la boîte noire du modèle des déterminants sociaux de la santé et du bien-être (figure 1). Celui-ci a en effet l'avantage d'identifier et de démontrer les causes structurelles fondamentales (indirectes) des causes visibles (directes), par ex. comportementales, en dessinant la chaîne des causes des causes : que l'on meure de malnutrition ou de tabagisme, de syphilis, de tuberculose ou de diabète, la causalité initiale est l'inégalité relative. Le modèle compris en un sens intersectionnel s'essaie, lui, à aller un cran plus loin, en identifiant et précisant les dynamiques d'inégalité (donc de vulnérabilisation) selon les statuts sociaux (classe sociale, genre, âge, appartenance ethnoraciale, orientation sexuelle, statut valide ou porteur d'handicap), selon qu'on soit homme.femme et/ou de couleur et/ou musulman.e et/ou migrant.e. par ex.

Le modèle appréhendé sous cette approche intersectionnelle tente donc de décrypter l'imbrication des différents facteurs de risque et de voir comment le social devient physique et biologique au travers de la santé et de la maladie, comment s'incorporent aux individus et aux populations tous les facteurs de risque et les déterminants qui les touchent.

La perspective est éco-sociale<sup>35</sup> : il ne s'agit plus seulement de la simple influence de l'environnement naturel et culturel sur les personnes et les communautés, mais d'interactions et de rétroactions permanentes, multiples, dynamiques, du niveau le plus micro- au niveau le plus macro-, dans un réseau si dense et si touffu qu'il devient difficile sinon impossible de séparer la matérialité biologique d'un individu de l'être social qui est produit. L'effacement nature/culture est anti-essentialiste. Le modèle qui en découle ajoute de la complexité sous forme de relations causales multidirectionnelles impliquant tous les écosystèmes, structurels et anthropiques, dans la lignée des méthodes développées à la fois en sciences dures et en sciences humaines et qui mettent en avant la méthode de la pensée complexe<sup>36</sup>. Celle-ci comprend le principe de l'auto-éco-organisation, c'est-à-dire la capacité d'un système à être autonome et à interagir avec son environnement. L'être vivant, en particulier, est considéré comme assez autonome pour interagir avec son environnement, afin d'en extraire les éléments d'information nécessaires pour sa propre organisation.

Les conséquences épistémologiques de cette façon de voir sont majeures en ce qui concerne les inégalités sociales de santé, puisque le statut socio-économique, même s'il en est sans doute un des éléments le plus important, coexiste avec de nombreux autres, ceux que l'approche intersectionnelle prend justement en compte. Dès lors, la relation entre statut socio-économique et situation de santé n'est plus simplement linéaire selon un gradient continu. Elle est multiconditionnée aboutissant plutôt à un nuage de points autour de chacun des points de l'échelle sociale ou de l'inégalité, témoin de la complexité de la problématique.

*In fine*, un paradigme relativement nouveau, exprimé au début des années 2000, tente la synthèse intégrée et unifiée de tous les précédents aux échelles locales, nationales et planétaire pour, notamment, mieux prendre en compte et en charge les maladies émergentes à risque pandémique<sup>37</sup> : « One Health » (une seule santé). Y coexistent dans un syncrétisme cohérent : 1) la santé humaine (des soins curatifs jusqu'à la santé publique en balayant la promotion de la santé, la prévention, la santé communautaire, l'éducation pour la santé, la réhabilitation, ... pour tous les citoyens-patients, spécialement ceux bénéficiant des interventions des travailleurs de santé) ; 2) la santé animale (des populations sauvages aux élevages domestiques intensifs) ; 3) l'ensemble des écosystèmes de toutes tailles et de toutes natures (structurels, environnementaux et humains).

## DE LA MÉDECINE SOCIALE AUX POLITIQUES PUBLIQUES

Tous les éléments précédents, d'abord suspectés intuitivement puis démontrés rigoureusement, n'ont pas pour vocation de constituer un corpus de connaissances théoriques statiques. Au contraire, cet ensemble de concepts doit être la base opérante

d'une vision pragmatique de changement, la justification morale, humaniste et même utilitariste d'actions sociétales majeures, au départ du domaine social-santé mais jusqu'à toute la superstructure de l'État. C'est, en effet, en fonction de la manière dont la société est organisée pour produire de façon macrostructurelle les biens dont elle a besoin (ici le système social-santé produisant des services d'aide et de soins) que son cadre juridique, politique et idéologique sera construit. Et au-delà des valeurs qui la portent, les politiques publiques gagnent à s'appuyer sur des fondations scientifiques (« *evidence-based policy* »). Celles-ci peuvent se décliner à trois niveaux, du plus générique (la société dans son ensemble) au plus spécifique (le système de santé), en traversant le niveau intermédiaire de la sécurité sociale.

Le premier niveau d'intervention concerne l'organisation globale des rapports politiques du vivre ensemble. Ils sont évidemment les plus importants, prioritaires par nature, parce qu'ils conditionnent toutes les relations sociales entre celles et ceux qui forment communauté, de l'échelon local à la Belgique, à l'Europe et même au monde entier. L'aggravation des inégalités à l'intérieur de quasiment tous les pays questionne en effet la persistance du système qui les construit : le règne de l'argent et du profit, l'économie de marché et le libéralisme mondialisé, dont presque tout le monde aujourd'hui s'accorde à reconnaître les limites fondamentales intrinsèques. En Belgique, les indicateurs d'inégalité, notamment le coefficient de Gini<sup>V</sup> (avec les réserves qui le concernent), restent assez stables : 25,2 en 1985, 27,2 en 2019 (selon la Banque mondiale), mais cela alors que les marges bénéficiaires<sup>VI</sup> des entreprises ont atteint des sommets au 2<sup>e</sup> trimestre 2022 (45,2% selon la Banque nationale) et que le taux de base de l'impôt des sociétés ne cesse de diminuer. Dans ce contexte d'aggravation des inégalités socio-économiques, la privatisation des soins de santé et des assurances maladie affaiblit non seulement la gestion collective des enjeux de santé publique et des droits aux soins mais elle entrave également l'accès général aux soins de santé de qualité<sup>38</sup>. La réduction des inégalités sociales et de santé passera par des politiques qui travaillent à réduire les écarts inégalitaires.

Le deuxième niveau envisageable est celui de l'ONSS, l'Office national de la Sécurité sociale, un des fleurons de la Belgique, dont les initiateurs ont d'emblée, dès sa création en 1944, compris la profonde intrication du social et de la santé. La structure qui en a résulté est pilariée en 7 différentes branches. Coexistent à côté des soins de santé (l'INAMI), les pensions, le chômage, les accidents du travail, les maladies professionnelles, les allocations familiales et les vacances annuelles. Un pas supplémentaire a été franchi en 1995 lorsque le système de la Gestion Financière Globale a été mis sur pied. Par ce système,

l'ONSS englobe les moyens financiers alloués à la sécurité sociale des travailleurs et les répartit entre les secteurs en fonction de leurs besoins. Il serait dès lors possible de réfléchir à une autre répartition de l'enveloppe globale entre les différentes branches dans la mesure où les déterminants de la santé sont beaucoup plus largement sociaux (non-médicaux), que liés au système de soins.

Et le troisième niveau concerne directement le domaine sanitaire au travers du long continuum qui caractérise toutes les problématiques de santé : la promotion de la santé, la prévention primordiale, primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire, le curatif (soins de premier, deuxième et troisième niveau) et le palliatif, la réhabilitation et la revalidation, avec une efficacité relative décroissante. Il y a donc beaucoup plus à attendre de la promotion de la santé et de la prévention que des soins curatifs.

La promotion de la santé est l'ensemble des processus qui confèrent aux populations les moyens de mieux maîtriser les déterminants de la santé qui les concernent, d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé (*empowerment*) et d'améliorer celle-ci<sup>39</sup>. La prévention est divisée en plusieurs séquences<sup>40</sup> : primordiale (l'ensemble des mesures prises pour modifier les déterminants de la santé et ainsi diminuer l'impact négatif des facteurs environnementaux, économiques, sociaux, comportementaux, ou culturels qui augmentent l'incidence de la maladie), primaire (qui agit en amont de la maladie, comme la vaccination et toutes les actions sur les facteurs de risque), secondaire (qui agit à un stade précoce du processus morbide pour en freiner ou même en arrêter l'évolution, l'objectif des dépistages), tertiaire (qui agit sur les complications et les risques de récurrence) et quaternaire (l'ensemble des activités de santé pour atténuer ou éviter les conséquences de l'intervention inutile ou excessive du système de santé). Les soins curatifs comprennent les traitements et thérapies fournis à un patient dans le but principal de résoudre complètement sa maladie, tandis que les palliatifs visent à le soulager, éventuellement jusqu'à un acte d'euthanasie. Les soins de réhabilitation, eux, rassemblent les processus qui visent à ramener un patient à l'état de santé le plus proche possible de celui qui était le sien avant sa maladie.

Malgré le grand intérêt de la prévention, non seulement sur le plan sanitaire mais aussi d'un point de vue économique, puisque le rendement général des investissements dans ce domaine présente un rapport de 4 euros récupérés sur 1 euro investi, elle est peu soutenue par notre système de santé dans la mesure où l'ensemble des moyens qui lui sont consacrés en Belgique représente 2,1% des dépenses totales de santé, ce qui place notre pays en-dessous de la moyenne européenne de 3%<sup>41</sup>. Dans une optique

V Le coefficient de Gini varie entre 0 et 100 ; plus l'inégalité est importante, plus il est élevé.

VI La marge bénéficiaire est la différence entre le prix de vente et le coût de revient d'un produit.

de santé publique et de diminution des inégalités, il serait indiqué d'opérer une série de virages de modèles : favoriser un changement de paradigme en faveur de soins de santé intégrés et préventifs ; promouvoir des systèmes de financement et des politiques qui favorisent la prévention ; faire de la prévention un élément de toute interaction avec les soins de santé. Pour reprendre l'exemple de l'obésité, le niveau sociétal macro- devrait prendre toutes les

mesures favorisant une alimentation saine et accessible, des écosystèmes locaux naturels, un modèle de consommation moins marchand, etc. et cela dès l'enfance au sein de l'école jusqu'à la politique agro-alimentaire globale européenne. Les liens sont alors établis avec le niveau micro- de la promotion de la santé, de la prévention de l'obésité, du dépistage du diabète et de son traitement précoce, etc.

## CONCLUSION

Pour conclure, se demander si la médecine est sociale revient à interroger les dimensions sociales de la santé et du bien-être des individus et des populations. La médecine englobe médecine individuelle et santé publique puisqu'elle concerne tout à la fois soins des individus et soins des populations. En considérant l'engagement éthique et professionnel des soignant.e.s en tous temps et en tous lieux, en prenant en compte et en transcendant les différents modèles qui ont permis d'avancer dans les origines, la détermination et peut-être même la causalité de l'état de santé et de bien-être des individus et des populations, on peut affirmer que la médecine est sociale, elle est profondément et entièrement sociale.

Le terrain d'expertise de la médecine et des soins est traversé par des déterminants non médicaux. Les inégalités de santé sont les fruits de rapports sociaux et les écarts relatifs d'inégalités ont des conséquences sanitaires et sociales importantes. Ces inégalités sociales de santé participent des processus de vulnérabilisation de populations qui cumulent les facteurs de risque. Les approches intersectionnelle, écosociale et de *One Health* permettent alors d'appréhender la complexité des problématiques sociales de santé.

Le social est partout, constituant le socle de toute élaboration conceptuelle dans la compréhension et de toute construction pragmatique dans l'action. Puisque les facteurs socio-économiques structurels et les rapports sociaux sont les éléments les plus importants expliquant les déterminants de la santé, il est important de faire percoler les concepts d'inégalités sociales de santé, d'intersectionnalité, de complexité et l'approche sociale de la médecine dans la société dans son ensemble. Ces concepts et approches doivent devenir des moteurs d'action politique, en donnant les clés prioritaires pour ouvrir les verrous de la vision médico-centrée de la santé et du bien-être. L'approche globale et sociale de la médecine soutient le développement de politiques publiques qui travaillent à prévenir et à réduire de façon structurelle les écarts qui continuent à creuser les inégalités.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Référentiel CanMEDS. Collège royal des Médecins et des Chirurgiens du Canada, 2006. Consulté le 03/12/2022. <https://www.royalcollege.ca/rcsite/canmeds/about-canmeds-f>
2. Ladner J, Maherzi A, Poitevien G, Pestiaux D, Grand'Maison P, Gomès J *et al.* La responsabilité sociale des facultés de médecine francophones: organisation, résultats et leçons apprises du projet de recherche-action international des facultés de médecine francophones. *Pédagogie Médicale* 2016; 16(3): 189-200. <https://doi.org/10.1051/pmed/2016004>
3. Sciensano, enquête de santé sur l'état nutritionnel, 2018. [https://www.sciensano.be/sites/default/files/ns\\_report\\_2018\\_fr\\_v3.pdf](https://www.sciensano.be/sites/default/files/ns_report_2018_fr_v3.pdf)
4. OCDE, Etat de santé dans l'Union européenne, Profil de santé de la Belgique, 2020 et 2021.
5. Stronks K, Mackenbach JP. Evaluating the effect of policies and interventions to address inequalities in health: lessons from a Dutch programme. *Eur J Public Health*. 2006;16(4):346-53.
6. Stronks K, Van De Mheen H, Looman CWN, Mackenbach JP. Behavioural and structural factors in the explanation of socio-economic inequalities in health: an empirical analysis. *Sociol Health Illn*. 2008;18(5):653-74.
7. Laaksonen M, Rahkonen O, Karvonen S, Lahelma E. Socioeconomic status and smoking: analysing inequalities with multiple indicators. *Eur J Public Health*. 2005;15(3):62-9.
8. Cantoreggi N. Pondération des déterminants de la santé en Suisse. Rapport final 2010. Consulté le 05/12/2022. [https://perruchenautomne.eu/wordpress/wp-content/uploads/2015/09/100806\\_GRES\\_Schlussbericht-Gesundheitsdeterminanten.pdf](https://perruchenautomne.eu/wordpress/wp-content/uploads/2015/09/100806_GRES_Schlussbericht-Gesundheitsdeterminanten.pdf)
9. Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Article de discussion pour la Commission sur les déterminants sociaux de la Santé. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
10. Glinianaia SV, Ghosh R, Rankin J, Pearce MS, Parker L, Pless-Mulloli T. No improvement in socioeconomic inequalities in birthweight and preterm birth over four decades: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:345.
11. Marmot MG. Understanding social inequalities in health. *Perspect Biol Med*. 2003 Summer;46(3 Suppl):S9-23.
12. Marmot MG, Wilkinson R (Eds.). *Social determinants of health*. Oup Oxford 2005.
13. Marmot M.G. Social determinants of health inequalities. *Lancet*. 2005;365(9464):1099-104.

14. Willems S, Van de Geuchte I, Impens J, De Maeseneer J, Alaluf V, Van Nespen I *et al.* Problématique des inégalités socio-économiques de santé en Belgique. *Santé conjuguee*. 2007;40:25-34.
15. Enquête HSBC 2018. SIPES ULB (Service information, promotion, éducation santé), 2018. Consulté le 28/11/2022. <https://sipes.esp.ulb.be/publications>
16. Biernaux M. Alimentation et inégalités sociales de santé: l'accès à une alimentation de qualité en question. *Solidaris*;2020. Consulté le 02/12/2022. [https://www.fian.be/IMG/pdf/bts2020-05-web-2.2-inegalites-martin-biernaux-p32\\_36.pdf](https://www.fian.be/IMG/pdf/bts2020-05-web-2.2-inegalites-martin-biernaux-p32_36.pdf)
17. FIAN Food First Information and Action Network. Systèmes alimentaires, nutrition et santé, 2020. Consulté le 02/12/2022. <https://www.fian.be/Alimentation-et-inegalites-sociales-de-sante-l-acces-a-une-alimentation-de#nb4>
18. Vers une Belgique en bonne santé. Site officiel [www.belgium.be](http://www.belgium.be) 2022. Consulté le 03/12/2022. <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/esperance-de-vie-et-qualite-de-vie/esperance-de-vie-en-bonne-sante>
19. Steiner N. Mourir à la maison: un désir, un défi pour les soins palliatifs. *Cairn Info, InfoKara*. 2002;17:45-7.
20. Cornelis K, Gillis O, Mertens R, Avalosse H. Inégalités sociales de santé: observations à l'aide de données mutuellistes. *Education Santé*. 2009.
21. Wilkinson RG. Socioeconomic determinants of health, Health inequalities: relative or absolute materials standards? *BMJ*. 1997;314:591-5.
22. Wilkinson RG. Income inequality and population health. *BMJ*. 2002;324:978.
23. Wilkinson RG, Pickett K. *Why More Equal Societies Almost Always Do Better*. London:Eds Allen Lane;2009.
24. Wilkinson RG (propos recueillis par Merckaert J.). Les inégalités nous rendent malades. *Revue Projet*. 2014;4(341):52-7.
25. Hofmann, B. Ethical issues with geographical variations in the provision of health care services. *BMC Medical Ethics* 2022; 23(1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00869-7>
26. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Eds Oxford University Press (7th ed.), Oxford, 2013.
27. Ravez L. *Introduction à l'éthique de la santé publique*. Montpellier:Eds Sauramps Médical;2020.
28. Liendle M. Vulnérabilité. Dans: Monique Formarier éd., *Les concepts en sciences infirmières: 2ème édition* (pp. 304-306). Toulouse: Association de Recherche en Soins Infirmiers;2012. <https://doi.org/10.3917/arsi.forma.2012.01.0304>
29. Zarowsky C, Haddad S, Nguyen VK. Beyond 'vulnerable groups': contexts and dynamics of vulnerability. *Glob Health Promot*. 2013;20(1 Suppl):3-9,80-7,92-9.
30. Adam C. Santé et vulnérabilité sociale: le point de vue du généraliste. *Revue Humanitaire (enjeux pratiques et débats)*. 2013;36:44-51.
31. Observatory Report. Unheard, unseen and untreated: health inequalities in Europe today. *Médecins du Monde*. 2021. Consulté le 05/12/2022. [https://medecinsdumonde.be/system/files/publications/downloads/2021ObservatoryReport\\_final\\_o.pdf](https://medecinsdumonde.be/system/files/publications/downloads/2021ObservatoryReport_final_o.pdf)
32. Fortunier, C, Rea, A. Les personnes précarisées et invisibilisées face au COVID-19 en Région bruxelloise, Rapport de recherche. GERME, Université libre de Bruxelles;2022.
33. Crenshaw K. Demarginalizing the Intersection of Race and Sex. A Black Feminist Critique of Antidiscrimination Doctrine, Feminist Theory and Antiracist Politics. *University of Chicago Legal Forum*. 1989;139-67.
34. Carde E. Les inégalités sociales de santé au prisme de l'intersectionnalité. *Sciences sociales et santé*. 2021;39:5-30. Consulté le 05/12/2022 (Cairn Info). <https://doi.org/10.1684/ss.2021.0189>
35. Nancy Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol*. 2001;30:668-77.
36. Morin E. *La complexité humaine*. Paris:Flammarion, coll. Champs et Essais;2008.
37. Karesh W, Cook R. One world-one health. *Clinical medicine (London, England)*. 2009;9:259-60.
38. Unger JP, De Paepe P. Commercial Health Care Financing: The Cause of U.S., Dutch, and Swiss Health Systems Inefficiency? *Int J Health Serv*. 2019;49(3):431-56.
39. Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé. OMS, conférence internationale;1986.
40. Jamoulle M, Roland M. In An international glossary for general/family practice. Bentzen N, Bridges-Webb C. *Fam Pract*. 1995;12(3):267. doi: 10.1093/fampra/12.3.267.
41. *Mutualités Libres*. Investir dans une politique de prévention ambitieuse et intégrée. Site web consulté le 11/12/2022. <https://www.mloz.be/fr/content/investir-dans-une-politique-de-prevention-ambitieuse-et-integree>

*Travail reçu le 18 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 26 mars 2023.*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**M. ROLAND**  
**DMG/CUMG ULB**  
 Campus Erasme - CP 612  
 Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
 E-mail : [michel.roland@ulb.be](mailto:michel.roland@ulb.be)

# ARMONI

Financial Architects

Et si vous pensiez à l'impensable ?  
Planifiez votre succession et protégez votre famille.

**12 octobre 2023**

Charleroi

**23 novembre 2023**

Bruxelles

Plus d'informations? Envoyez-nous un email à [event@armoni.be](mailto:event@armoni.be)

Armoni Financial Architects - Waterloo Office Park Drève Richelle 161 O bte 89  
+32 2 321 12 25 - [info@armoni.be](mailto:info@armoni.be) - [www.armoni.be](http://www.armoni.be)



# ÉCHOS DU RÉSEAU

Cahiers de la Faculté	260
Lu pour vous	264
Échos du Réseau	265

# A l'ombre de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, sur le campus Brugmann : souvenirs des années '70-'90

BERGMANN P.

Chef de Service honoraire, Service de Médecine nucléaire, CHU Brugmann,  
Chargé de Cours honoraire, Université libre de Bruxelles (ULB)

Lorsqu'on descend la rue J.-J. Crocq depuis le rond-point de la cité jardin vers la rue Bonaventure, on longe sur la gauche un bâtiment de 2 étages en briques rouges d'une petite centaine de mètres qui fait face au bois de Dieleghem. La façade arrière du bâtiment donne sur le campus de l'Hôpital universitaire Brugmann, site Horta<sup>1</sup>. Depuis la rue Crocq, on y pénètre par une large entrée au-dessus de laquelle un bandeau de plaques de céramique porte l'inscription « Fondation Médicale Reine Elisabeth » (F.M.R.E) (illustration 1). Cette belle réalisation art déco due à l'architecte Henri Lacoste fut inaugurée en 1931 pour héberger le siège social de la Fondation, créée en 1926 par S.M. la Reine Elisabeth pour soutenir le développement de la recherche clinique en Belgique.

## Illustration 1

*Entrée principale de la F.M.R.E, vers la rue J.-J. Crocq (Institut royal du Patrimoine artistique, IRPA).*



## Illustration 2

*Le hall d'entrée (IRPA).*



Elle figure régulièrement au programme des Journées du Patrimoine. Outre une partie des laboratoires de biologie clinique de l'Hôpital, les deux niveaux supérieurs ont abrité - et abritent toujours - des laboratoires de l'ULB.

On y entre par un hall spacieux de style orientalisant, dont les parois et les colonnes aux chapiteaux à feuilles d'acanthe sont garnies de plaques de faïence blanches et vertes, éclairé par de beaux vitraux, d'où un large escalier de marbre rouge mène aux surfaces réservées à la recherche, situées au premier étage (illustration 2). Ici, face à l'escalier, l'entrée de la Bibliothèque, un petit bijou sur deux niveaux, avec une galerie supérieure garnie d'une balustrade en fer ornée de coquilles Saint-Jacques. A gauche, une porte donne accès à un long couloir conduisant aux laboratoires.

C'est ici que, dans les années '70, le Pr Pierre-Paul Lambert, Chef du Service de Médecine interne de 1955 à 1975 (illustration 3), dirigeait le Laboratoire de Médecine expérimentale, avec un projet centré sur la physiologie rénale, plus particulièrement le transport transmembra-

## Illustration 3

Pr P.-P. Lambert, Chef du Service de Médecine interne de l'Hôpital Brugmann (1955-1975) puis directeur de la F.M.R.E. (1976-1987). (Notice de l'Académie royale de Médecine).



naire au niveau du glomérule, dans la ligne des travaux de Pappenheimer<sup>2</sup>. Des expériences étaient menées chez le chien pour mieux comprendre les mécanismes de la filtration glomérulaire, en particulier le tamisage des macromolécules. Sous anesthésie profonde, l'animal recevait pendant une heure une perfusion de polyvinylpyrrolidone (PVP) marqué à l'<sup>125</sup>I, des macromolécules dont le rayon variait entre < 20 et 80 Å, et d'inuline. L'urine et le plasma récoltés étaient soumis à une chromatographie de filtration sur Sephadex afin de séparer les différentes fractions de PVP en fonction de leur rayon moléculaire et de pouvoir calculer la clairance de ces fractions. Le rapport de ces clairances à celle de l'inuline permettait d'estimer la restriction au passage transmembranaire en fonction du rayon, soit le coefficient de tamisage moléculaire,  $\phi$ . Celui-ci reste voisin de 1 jusqu'à un rayon de 22 Å, puis diminue régulièrement et s'approche de zéro lorsque le rayon dépasse 50 Å. En collaboration avec le Laboratoire de Physique de l'ULB, l'équipe de Lambert avait développé un nouveau modèle mathématique, basé en partie sur la thermodynamique irréversible, pour calculer à partir de ces courbes de tamisage des paramètres physiologiques, tels que le rayon moyen, la distribution de la taille des pores et la pression de filtration. Mr R. Dubois se chargeait de l'analyse mathématique. Les calculs étaient réalisés sur un ordinateur *Control Data* récemment installé au bâtiment des constructions civiles sur le campus du Solbosch (actuellement le Centre de Calcul). Il y avait là une salle de réunion/bureau où, chaque semaine, Lambert réunissait ses proches collaborateurs, parmi lesquels André Verniory et Jean-Pierre Gassée et quelques assistants,

autour d'un « déjeuner-tartines » arrosé de café et terminé inmanquablement par une banane. On y analysait les résultats des calculs « pondus » par le computer, un volumineux paquet de quelques dizaines de pages. Des publications prestigieuses en ont résulté, notamment dans *Kidney International*<sup>3</sup> et dans le *Journal of General Physiology*<sup>4</sup>. J.-P. Gassée, qui succéda à Alain Dewever comme Directeur médical du CHU Brugmann, en fit la matière de sa thèse d'agrégation<sup>5</sup>. Un des buts de ces modèles était de mieux comprendre la physiopathologie de la protéinurie. Cependant, la taille des pores estimée à partir des modèles n'expliquait pas la restriction quasi complète de la filtration de l'albumine au niveau de la membrane glomérulaire, puisque des molécules neutres de PVP de plus de 36 Å<sup>0</sup>, le rayon moléculaire approximatif de l'albumine, étaient encore retrouvées en quantité non négligeable dans l'urine. Cette observation conduisit plusieurs groupes à s'intéresser au rôle des charges négatives fixées dans la membrane glomérulaire dans la restriction de la filtration. Parmi eux, le laboratoire de Barry M. Brenner (*Brigham and Women's Hospital*, Boston), où l'on avait montré que des molécules de dextran-sulfate, chargées négativement, comme l'albumine au pH physiologique, n'étaient plus filtrées pour un rayon de plus de 32 Å<sup>06</sup>. Afin de mieux cerner le rôle de ces charges négatives dans la restriction de la filtration de l'albumine, le groupe de Lambert tenta pour sa part de les neutraliser en perfusant dans l'artère rénale du chien de l'albumine rendue cationique. Ce traitement provoqua effectivement de la protéinurie, mais, pour des molécules fortement cationiques, on a également observé des effets généraux très toxiques, notamment des lésions endothéliales et l'agglutination des plaquettes et des hématies, la « maladie des protéines cationiques ». La Fondation Médicale Reine Elisabeth, sous l'impulsion de P.-P. Lambert, organisa en 1982 un symposium international sur la pathogénicité des protéines cationiques, où de nombreux chercheurs d'Europe et des États Unis firent part de leur expérience dans ce domaine. Les présentations et les discussions ont été publiées chez Raven Press<sup>7</sup>. Parallèlement, en collaboration avec le Professeur de Pathologie B. Aeikens, de Tübingen, une jeune ingénieure, M. Van Damme, travaillait d'arrache-pied à la modélisation de la circulation dans le réseau capillaire glomérulaire afin de simuler complètement le processus de la filtration<sup>8</sup>.

Un peu plus loin vers la proue du bâtiment, à droite, M. Abramow disposait d'un petit local où il perfusait des tubules rénaux corticaux prélevés sur des lapins, une méthode qu'il avait mise au point dans le laboratoire du Pr J. Orloff au NIH. Il fabriquait lui-même à la forge les micropipettes permettant de perfuser les tubes, une épreuve difficilement surmontable par les jeunes assistants qui souhaitaient travailler avec lui. Elie Cogan fut parmi ceux qui persistèrent et il y fit sa thèse sur les effets du lithium sur le transport hydrique par le tube collecteur<sup>9</sup>.

A côté se trouvait le laboratoire où Jacques Corvilain, aidé par Nicole Nijs-De Wolf et Agnès Bergans, développa les premiers immunoessais permettant de doser l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui joue un rôle majeur dans le développement des complications squelettiques de l'insuffisance rénale chronique, particulièrement lorsqu'elle est traitée par hémodialyse. Corvilain avait ramené d'un séjour aux Etats-Unis des anticorps dirigés contre les épitopes N- et C-terminaux de la PTH<sup>10</sup> permettant de doser des fragments circulants. Malgré leur manque de sensibilité et de spécificité, ces premiers dosages ont aidé au diagnostic des hyperparathyroïdies primaire et secondaire et à la compréhension de la physiopathologie des maladies du métabolisme phosphocalcique<sup>11</sup>. Après 1986, les dosages radio-immunométriques reconnaissant l'hormone « intacte » les remplacèrent et furent intégrés dans les activités du Laboratoire de Chimie clinique, mais N. De Wolf développa ensuite des essais biologiques de dosage de la PTH, l'un *in vivo* sur le poussin (augmentation de la calcémie), l'autre *in vitro*, basé sur la production d'AMP cyclique par des membranes rénales de chien. Grâce à ces essais, J. Corvilain put démontrer la présence d'une activité PTH-like dans l'urine<sup>12</sup>. Lorsque j'eus ramené du laboratoire du Pr Larry Raisz (*University of Connecticut Health Center*) un modèle de résorption osseuse *in vitro*, nous avons utilisé le bio-essai cAMP pour suivre l'activité de la PTH ajoutée au milieu de culture. Nous eûmes la surprise d'observer que le milieu incubé avec les rudiments osseux sans PTH ajoutée stimulait l'adénylate cyclase<sup>13</sup>. Ce fut le point de départ d'un travail auquel participa également Rafik Karmali démontrant que les os produisent un peptide PTH-like, qui s'avéra être le PTHrP (*PTH-Related peptide*) récemment identifié comme responsable de l'hypercalcémie de la malignité<sup>14,15</sup>. Ce peptide, produit par les ostéoblastes, semble jouer un rôle physiologique local de stimulation de la formation osseuse<sup>16</sup>. Anne Demulder a également ramené du laboratoire de Greg Mundy et David Roodman à San Antonio un modèle de culture d'ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption de l'os, qui a été utilisé en collaboration avec le CTR pour étudier les conséquences d'une paraplégie sur le développement de ces cellules<sup>17</sup>. Utilisant ces mêmes modèles, Thierry Pepersack a démontré que le lithium inhibait la résorption osseuse et le développement des ostéoclastes<sup>18,19</sup>. Plus tard, on comprit que cette inhibition résultait probablement de l'activation par le lithium de la voie Wnt<sup>20</sup>.

Autre molécule essentielle dans l'évaluation de la santé osseuse, la vitamine D. Le dosage de son principal métabolite circulant, le 25 hydroxycholecalciférol, fut développé parallèlement par Henry Brauman et Maurice Verbanck. Ensuite, Michel Fuss ramena de Manchester celui, par radio-immunoessai après purification HPLC à l'époque, de son métabolite actif synthétisé par les tubes rénaux, le 1,25 dihydroxycholecalciférol, dont il tira profit pour diverses études cliniques, notamment sur la physiopathologie de la

carence en magnésium<sup>21</sup> et sur les affections granulomateuses<sup>22</sup>. Ces développements furent à l'origine de l'intérêt du CHU Brugmann pour les maladies osseuses - intérêt toujours bien présent aujourd'hui avec l'étude épidémiologique de l'ostéoporose (FRISBEE) initiée il y a 15 ans par Jean-Jacques Body.

Qui dit pathologie rénale dit hypertension. La régulation de la tension artérielle fut le domaine d'André Verniory, assisté de Michel Staroukine, avec l'aide technique de Jean-Marie Giot, d'une grande habileté dans la perfusion des artères murines par des cathéters PE10 ou PE50 permettant de suivre la pression artérielle des rats Wistar en expérimentation. Ce groupe développa également les outils pour l'étude du fonctionnement du système rénine/angiotensine<sup>23</sup>.

L'anémie est également une complication classique de l'insuffisance rénale. Jean-Pierre Naets s'y intéressa et fut parmi les premiers à montrer que le rein était le principal site de production de l'érythropoïétine<sup>24</sup>.

La neurologie fut aussi bien représentée à la FMRE. Christian Coërs y installa, avec la collaboration du Dr N. Telerman-Toppet, son laboratoire d'étude morphologique de la jonction neuro-musculaire, un domaine où il fut pionnier<sup>25</sup>. Et, *last but not least*, ce fut là que J.-J. Vanderhaeghen, alors Chef de la Clinique de Neuropathologie au Service d'Anatomopathologie, mit en évidence la présence dans le système nerveux central, de la cholecystokinine (CCK) ajoutant ce peptide digestif à la liste des neurotransmetteurs<sup>26,27</sup>.

En 1986, le Conseil d'Administration de la FMRE décida de mettre fin au bail emphytéotique qui la liait aux hôpitaux et le bâtiment fut remis pour un franc symbolique aux bons soins du CPAS. Heureusement, le premier étage et les combles purent rester affectés à la recherche et à l'animalerie pour petits animaux. Ce fut aussi l'année où s'ouvrit sur le campus l'Hôpital des Enfants Reine Fabiola. Le Laboratoire de Pédiatrie dirigé par le Pr Henri Vis s'installa au premier étage de la Fondation. Il en occupa environ la moitié, dont l'ancienne salle d'opération où on réalisait les expériences de tamisage et le bureau où se tenaient les réunions hebdomadaires avec le Pr Lambert. Avec le départ de Jean-Jacques Vanderhaeghen pour le Laboratoire facultaire de Neurophysiologie, les activités se recentrèrent sur le métabolisme phosphocalcique et le métabolisme osseux. Actuellement, le Pr Francis Corazza a repris la direction du Laboratoire de Recherche translationnelle, avec une orientation immunologique.

**Site consulté :** <https://www.fmre-gske.be/pages/fr/historique.html>

**Remerciements :** Je remercie mon épouse, Nicole Bingen, qui m'a encouragé à écrire ce texte, pour sa relecture attentive et les corrections qu'elle y a apportées, ainsi que Michel Fuss et Nicole Nijs-De Wolf pour leurs avis.

## BIBLIOGRAPHIE

- Du côté de Brugmann, un hôpital dans son siècle. Sous la direction de D. Désir. Bruxelles: Ed. Ercée; 2006.
- Pappenheimer JR. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. *Am J Physiol.* 1951;167:13-46.
- Lambert PP, Verniory A, Gassée JP, Ficherouille P. Sieving equations and effective glomerular filtration pressure. *Kidney Int.* 1972;2:131-2.
- Verniory A, DuBois R, Decoodt P, Gassée JP, Lambert PP. Measurement of the permeability of biological membranes. Application to the glomerular wall. *J Gen Physiology.* 1973;62:489-507.
- Gassée JP. Hémodynamique glomérulaire et tamisage des macromolécules de polyvinylpyrrolidone. Thèse d'agrégation, Université libre de Bruxelles, 1974.
- Bennett CM, Glasscock RJ, Chang RLS, Deen WW, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Studies of experimental glomerulonephritis in the rat using dextran sulfate. *J Clin Invest.* 1976;57:1287-94.
- Lambert PP, Bergmann P, Beauwens R. The pathogenicity of cationic proteins. Raven Press;1983.
- Lambert PP, Aeikens B, Bohle A, Hanus F, Pegoff S, Van Damme MA. Network Model of Glomerular Function. *Microvascular Research.* 1982;23:99-128.
- Cogan E, Abramow M. Inhibition by lithium of the hydroosmotic action of vasopressin in the isolated perfused cortical collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest.* 1986;77(5):1507-14.
- Arnaud CD. Radioassay of the calciotropic hormones. *Metabolism.* 1973;22(8):1013-20.
- Corvilain J, Manderlier T, Brauman H, Fuss M. Le dosage sanguin de la parathormone [Parathyroid hormone levels in the blood]. *Bull Acad R Med Belg.* 1972;12(5):303-22.
- Nijs-Dewolf N, De Nutte N, Brauman J, Corvilain J. Parathyroid hormone like biological activity in urine. *Clin Sci Mol Med.* 1978;54:349-53.
- Bergmann P, Nijs-De Wolf N, Peppersack T, Corvilain J. Release of parathyroid hormonelike peptides by fetal rat long bones in culture. *J Bone Miner Res.* 1990;5(7):741-53.
- Karmali R, Schiffmann SN, Vanderwinden JM, Hendy GN, Nys-DeWolf N, Corvilain J *et al.* Expression of mRNA of parathyroid hormone-related peptide in fetal bones of the rat. *Cell Tissue Res.* 1992;270(3):597-600.
- Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ *et al.* Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(14):5048-52.
- Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J *et al.* Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest.* 2005;115(9):2402-11.
- Demulder A, Guns M, Ismail A, Wilmet E, Fondu P, Bergmann P. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcif Tissue Int.* 1998;63(5):396-400.
- Peppersack T, Corvilain J, Bergmann P. Effects of lithium on bone resorption in cultured fetal rat bones. *Europ J Clin Invest.* 1994;24:400-5.
- Peppersack T, Corazza F, Demulder A, Guns A, Fondu P, Bergmann P. Lithium inhibits calcitriol-stimulated formation of multinucleated cells in human long term bone marrow culture. *J Bone Mineral Res.* 1994;9:645-50.
- Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H *et al.* Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 2005;8(5):751-64.
- Fuss M, Bergmann P, Bergans A, Bagon J, Cogan E, Peppersack T *et al.* Correction of low circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D by 25hydroxyvitamin D during reversal of hypomagnesemia. *Clin Endocrinol.* 1989;31:318.
- Fuss M, Karmali R, Peppersack T, Bergans A, Dierckx P, Prigogime T *et al.* Are tuberculous patients at a great risk from hypercalcemia? *Quart J Med.* 1988;69:86978.
- Staroukine MA, Giot JM, Verniory AE. Effect of low doses of angiotensin II perfusion on the hypotensive action of captopril in anaesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1986;4(1):27-33.
- Naets JP. The role of kidney in erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1960;39:102-10.
- Coërs C, Woolf AL. The innervation of muscle : a biopsy study. Blackwell, Oxford;1959.
- Robberecht P, Deschodt-Lanckman M, Vanderhaeghen JJ. Demonstration of biological activity of brain gastrin-like peptidic material in the human: its relationship with the COOH-terminal octapeptide of cholecystokinin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(1):524-8.
- Schiffmann S, Mailleux P, Przedborsky P, Halleux P, Lostra F, Vanderhaeghen JJ. Cholecystokinin distribution in the human striatum and related subcortical structures. *Neurochem Int.* 1989;14:167-73.

Travail reçu le 8 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 20 décembre 2022.

## AUTEUR CORRESPONDANT:

P. BERGMANN  
 Faculté de Médecine  
 Hôpital Brugmann - CP 403/40  
 Place Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles  
 E-mail : pierre.bergmann@chu-brugmann.be

## Science de la résilience – Petit traité pour les psys et pour les autres

LEYS C. et FOSSION P.

Ed. O. Jacob (Paris), février 2023 - ISBN : 2415004456, 20 euros, 176 p.

« La résilience, c'est l'art de naviguer dans les torrents », proposait déjà Boris Cyrulnik avant d'écrire la préface de l'ouvrage de Christophe Leys et Pierre Fossion. Ces deux ouvriers-psys, comme il les nomme, nous présentent en 160 pages le fruit de plusieurs années de recherche et de réflexion sur le concept de résilience en psychologie. Après lecture, ce livre rend caduques toutes les définitions de la résilience proposées par différents dictionnaires. Par simplicité, introduisons dès maintenant qu'il s'agit globalement d'une capacité à surmonter l'adversité.

L'accent tonique dans le titre « Science de la résilience » rend immédiatement compte du type d'ouvrage que l'on tient en main. C'est en effet avec une approche scientifique rigoureuse que les auteurs s'attachent d'abord à baliser le spectre de réflexion entre le bien-être (modèles eudémoniste et hédoniste) et la détresse psychologique. Ils présentent ensuite différents déterminants de la résilience, que ce soit au niveau psychologique (stratégies de *coping*), biologique (neuroanatomie, molécules, génétique et épigénétique) ou psychosocial (compétence familiale, environnements sains et stables, relations sociales « positives »), comme le propose l'approche biopsychosociale de la médecine chère à Engel.

C'est un exercice délicat de présenter des concepts psychologiques qui sont nécessairement abstraits et parfois difficiles à mettre à l'épreuve de protocoles scientifiques. Les auteurs parviennent cependant à exprimer clairement des concepts complexes, nuancés et parfois paradoxaux. Ils prennent régulièrement les précautions de langage d'usage lorsqu'ils exposent des hypothèses et interprètent des résultats, sans que cela ne vienne polluer ou obscurcir le propos. Comme ils l'écrivent eux-mêmes : « nommer les choses est une étape indispensable à leur conceptualisation et à leur étude ; mais, une fois fixé, un nom emprisonne ce qu'il désigne dans une appellation dont les limites ne sont pas toujours claires. ». Le chapitre traitant des échelles de mesure de la résilience illustre particulièrement bien

ce propos. Ces dernières sont des outils qui témoignent des différentes facettes du concept de résilience, par leurs structures et leurs items.

Une part importante est donnée aux émotions et à leurs composantes physiques, cognitives et comportementales. Les processus émotionnels identifiés semblant sous-tendre le phénomène de résilience sont notamment la tendance à ressentir des émotions positives, l'optimisme et le sentiment d'impuissance. Les auteurs tiennent à ajouter l'humour, à cheval entre émotions et cognitions, et dont ils n'hésitent pas à faire usage tout au long du livre, comme pour en alléger sa lecture, sans jamais en abîmer la pertinence.

L'une des questions articulant l'ouvrage est celle de savoir si la résilience est un trait fixe et inné ou une aptitude qui peut être développée ou détériorée. Le livre expose des arguments en faveur des deux hypothèses ainsi qu'une proposition de compromis dans la plus grande tradition belge. Considérer la résilience uniquement comme un trait inné rendrait toute intervention psychothérapeutique triviale. Optimistes, les auteurs terminent leur ouvrage en présentant différents axes thérapeutiques qui peuvent influencer la résilience. Ils nous introduisent à des méthodes telles que l'EMDR (*Eye Movement Desensibilization and Reprocessing*), l'hypnose, l'auto-compassion et la thérapie d'acceptation et

d'engagement (ACT). L'acceptation se distingue de la résignation par l'action qui suit l'arrêt de la lutte inutile, action engagée vers des valeurs identifiées comme importantes pour l'individu concerné. Ces axes thérapeutiques sont résolument humanistes et existentialistes, car ils offrent une certaine liberté face à l'adversité et invitent à trouver la force de surmonter ce qui ne peut être changé, le courage de changer ce qui peut l'être, mais aussi la sagesse de distinguer l'un de l'autre, comme l'a si bien dit Marc Aurèle.

D.-C. FRENCH

Service de Psychiatrie - Laboratoire du Sommeil,  
Hôpital Erasme, H.U.B (ULB)

## UN CONSEIL MÉDICAL UNIQUE, UNE ÉVIDENCE POUR AVANCER ENSEMBLE

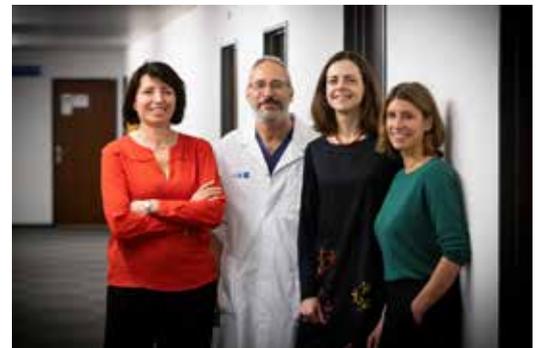
**L'Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), composé de l'Hôpital Erasme, de l'Institut Jules Bordet et de l'Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, compte plus de 800 médecins. Pour améliorer les collaborations, la communication intra-services et les trajets de soins, les médecins ont voté fin décembre pour la mise en place d'un Conseil Médical unique. Une unicité vue comme une évidence et qui respecte les identités de chaque hôpital. Cette forme de représentation du corps médical transversale permet de soutenir les projets respectifs et communs, pour la médecine d'aujourd'hui et de demain.**

### L'ensemble du corps médical sous une même coupole

Le rattachement universitaire de chaque hôpital à l'Université Libre de Bruxelles (ULB) a permis aux 3 conseils médicaux respectifs de coopérer régulièrement dans le passé. La formation de l'Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), en tant qu'Hôpital académique de la Ville de Bruxelles en octobre 2021, a consolidé cette coopération. Dans cette logique, une gouvernance commune s'est donc vite avérée être une évidence. Ainsi, le 20 décembre 2022, les médecins de l'Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B) se sont réunis et ont opté, avec plus de 80 % des votes, pour le déploiement d'un Conseil médical unique. Cette forme de représentation du corps médical au sein de la gouvernance hospitalière vise à faciliter et à améliorer la collaboration inter-services et la bonne répartition des activités. Pour la suite, les futurs représentants des médecins au sein du Conseil médical unique seront désignés lors des nouvelles élections à la rentrée académique. Les votes se feront par voie électronique.

### Unifier tout en respectant les identités de chaque hôpital

Le Conseil médical a notamment pour rôle la coordination de l'activité médicale, la promotion de soins de qualité et l'harmonisation de trajets patients accessibles à tous au sein des réseaux hospitaliers tout en préservant un esprit de collaboration entre les médecins. Si l'Hôpital universitaire de Bruxelles se déploie au travers de sa gouvernance et de sa transversalité, la volonté de préserver l'identité de chaque institution, tant pour les collaborateurs que pour les patients, reste une priorité. En effet, chacun d'eux est reconnu à l'échelle nationale et internationale pour ses projets et ses avancées médicales, qu'elles soient oncologiques, pédiatriques ou spécialisées.



**Légende :** Sylvie Tenoutasse, présidente du CM de l'Huderd, Turgay Tuna, président du CM d'Erasme, Laurence Buisseret, présidente du CM de l'Institut Jules Bordet, et Virginie De Wilde, présidente du CMU.

## NOUVEAU CYCLE DE CONFÉRENCES EN COLLABORATION AVEC L'H.U.B

Créé en 2021 dans le cadre d'un accord historique entre la Ville de Bruxelles et l'Université libre de Bruxelles, l'Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B) regroupe l'Institut Jules Bordet, l'Hôpital Erasme et l'Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF). Grâce à ce regroupement, l'H.U.B devient l'Hôpital académique de l'Université libre de Bruxelles.

Ce cycle de conférence propose un focus sur les expertises médicales et scientifiques de chacun des hôpitaux de l'H.U.B. La première édition aura lieu le mercredi 28 juin à 19h et sera dédiée à l'oncologie. Ce sera aussi l'occasion de vous faire découvrir les nouvelles installations de l'Institut Jules Bordet.

### PROGRAMME DE LA SOIRÉE

- 19h00 : Drink d'accueil & visite de l'Institut Jules Bordet
- 19h30 : Mot de bienvenue & présentation de la thématique du jour
- 19h35 : Urgences oncologiques, Anne-Pascale MEERT
- 20h00 : La radiothérapie aujourd'hui, Dirk VAN GESTEL
- 20h30 : Le cancer du sein en post-covid, Evandro DE AZAMBUJA
- 21h00 : Questions / réponses
- 21h30 : Clôture

### INFORMATIONS PRATIQUES

Adresse : Institut Jules Bordet, rue Meylemeersch 90 à 1070 Bruxelles

Auditoire : Auditoire Tagnon (route 2980)

Inscriptions : Séance gratuite mais inscription obligatoire par mail à [info@amub-ulb.be](mailto:info@amub-ulb.be)



# Dynamiques des violences interpersonnelles

Outils pour une approche intégrée

CERTIFICAT UNIVERSITÉ ET HAUTE ÉCOLE (12 ECTS)

ÉDITION 2023



Formation  
interdisciplinaire  
-  
Animée par des  
expert.e.s

**Vous êtes professionnel.le de la santé, du social, du juridique ou de la communication.  
Vous souhaitez vous former à la détection et l'accompagnement de situations de violences à l'égard de la personne en situation de vulnérabilité(s) ?**

## Module thématique 2

### Formation violences à l'égard de la personne en situation de vulnérabilité(s)

LGBTQIA+, handicaps, migration/minorités ethniques, séjour illégal, sans abrisme...

<b>Objectifs</b>	A l'issue de la formation, les participant.e.s seront outillé.e.s pour : <ul style="list-style-type: none"><li>• Mobiliser les concepts et savoirs relatifs aux dynamiques des violences à l'égard des personnes en situation de vulnérabilité(s)</li><li>• Oser une démarche pro-active face aux situations à risque et aux violences qui ne se disent pas</li><li>• Créer et renforcer des leviers en vue de changements dans une approche centrée sur la personne</li><li>• Construire un parcours d'accompagnement dans une perspective éthique et inter-professionnelle</li></ul>
<b>Calendrier Lieu</b>	Les vendredis de 8h30 à 17h30 et samedis de 9h à 13h, sur le campus d'Erasmus <ul style="list-style-type: none"><li>• 22-23 septembre 2023</li><li>• 13-14 octobre 2023</li><li>• 17-18 novembre 2023</li><li>• 15-16 décembre 2023</li></ul>
<b>Options pédagogiques</b>	Des cours interactifs en présentiel et en ligne, visites de sites opérateurs, tables rondes avec des expert.e.s, simulations, supervisions de cas, échanges avec des pairs-aidant.e.s, mises à disposition d'outils d'aide à la pratique.

Plus d'informations  
sur notre site



[www.dmgulb.be](http://www.dmgulb.be)

Candidature à envoyer à  
**[anne-marie.offermans@ulb.be](mailto:anne-marie.offermans@ulb.be)**  
Nombre limité de participant.e.s

**Inscription**  
Prix du minerval : 450€  
Accréditation INAMI et avocats.be

### Une formation certifiante

- **Module 1 (avril-juin 2023)** - Violences entre partenaires, en ce compris les violences sexuelles
- **Module 2 (sept-déc 2023)** - Violences à l'égard de la personne en situation de vulnérabilité(s) : LGBTQIA+, handicaps, migration/minorités ethniques, séjour illégal, sans abrisme...
- **Module 3 (jan-avril 2024)** - Maltraitements des enfants et enfants exposés
- **Module 4 (avril-juin 2024)** - Maltraitements envers la personne âgée
- **Module transversal (sept-déc 2024)** - Violences Interpersonnelles

Les modules peuvent être suivis à la carte ou être cumulés en vue de l'obtention du **certificat Université et Hautes école - Violences Interpersonnelles - Outils pour une approche intégrée** (12 ECTS).

# Microsillon

GALA DU FONDS ERASME

## La voix, témoin de notre santé.

Nous vivons une époque formidable où les évolutions technologiques permettent de nouveaux possibles.

A l'occasion de son dîner de gala annuel, le Fonds Erasme pour la recherche médicale à l'Hôpital académique Erasme – H.U.B a fédéré ses mécènes pour soutenir le projet « La voix, témoin de notre santé » du service d'Oto-Rhino-Laryngologie de l'Hôpital Erasme – H.U.B

Selon l'adage, mieux vaut prévenir que guérir, l'équipe du Professeur Marc Vander Ghinst, a présenté l'idée novatrice de développer une méthode de dépistage et de diagnostic précoce de diverses pathologies en se basant simplement sur un enregistrement de la voix.

Des découvertes récentes leur permettent d'ambitionner, au départ de l'analyse de différents paramètres constitutifs de la voix, de pouvoir identifier si un patient souffre potentiellement d'une pathologie et de monitorer son évolution.

L'idée est que les patients puissent, via une application téléchargeable sur leur smartphone, enregistrer leur voix pour qu'une intelligence artificielle l'analyse et transmette les résultats à leur médecin.

Leurs enregistrements successifs permettant ainsi de construire un tableau de bord de l'évolution éventuelle des traceurs vocaux de leur maladie.

Ce programme promet des répercussions positives, d'une part, pour de très nombreux services de l'Hôpital académique Erasme – H.U.B et, d'autre part, pour leurs patients qui, du confort de leur domicile, pourront avoir la réassurance d'un monitoring continu et efficace.

Le Fonds Erasme donne là, une nouvelle opportunité à ses chercheurs d'oser l'audace de leur imagination en développant des avancées médicales, au bénéfice de tous.

---

**Si vous aussi vous souhaitez soutenir nos recherches médicales, faites un don.**

ULB-Fonds Erasme

IBAN BE45 6760 9022 2389 / BIC DEGRBEBB

Communication : Soutien de la recherche médicale.



**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

**La douleur chronique dérouté le  
soignant : réflexions sur la  
pratique clinique**  
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

**TDAH, prise en charge 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 : Deborah LIPSKI  
Michaël BERNIER  
Pol THOMAS

**Chirurgie réfractive**  
Sina BIDGOLI

**Oeil rouge et urgences ophtalmiques en  
médecine générale**  
Michaël BERNIER & Pol THOMAS

**Nouveautés en ophtalmologie : DMLA  
atrophie et Syfovre, sécheresse oculaire et  
IPL, myopie et atropine et recommandations**  
Deborah LIPSKI

**Les complications vasculaires oculaires des  
principales maladies générales**  
Lia JUDIC

**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** : Johannes VEESER  
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

**Prise en charge des alcooliques anonymes**  
Nancy BRIES

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

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

**MODÉRATEURS** : Joëlle NORTIER  
Pierre-Joël SCHELLENS

**Comment et pourquoi améliorer le diagnostic de la maladie à corps de Lewy en Afrique du Nord : une approche pragmatique**  
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

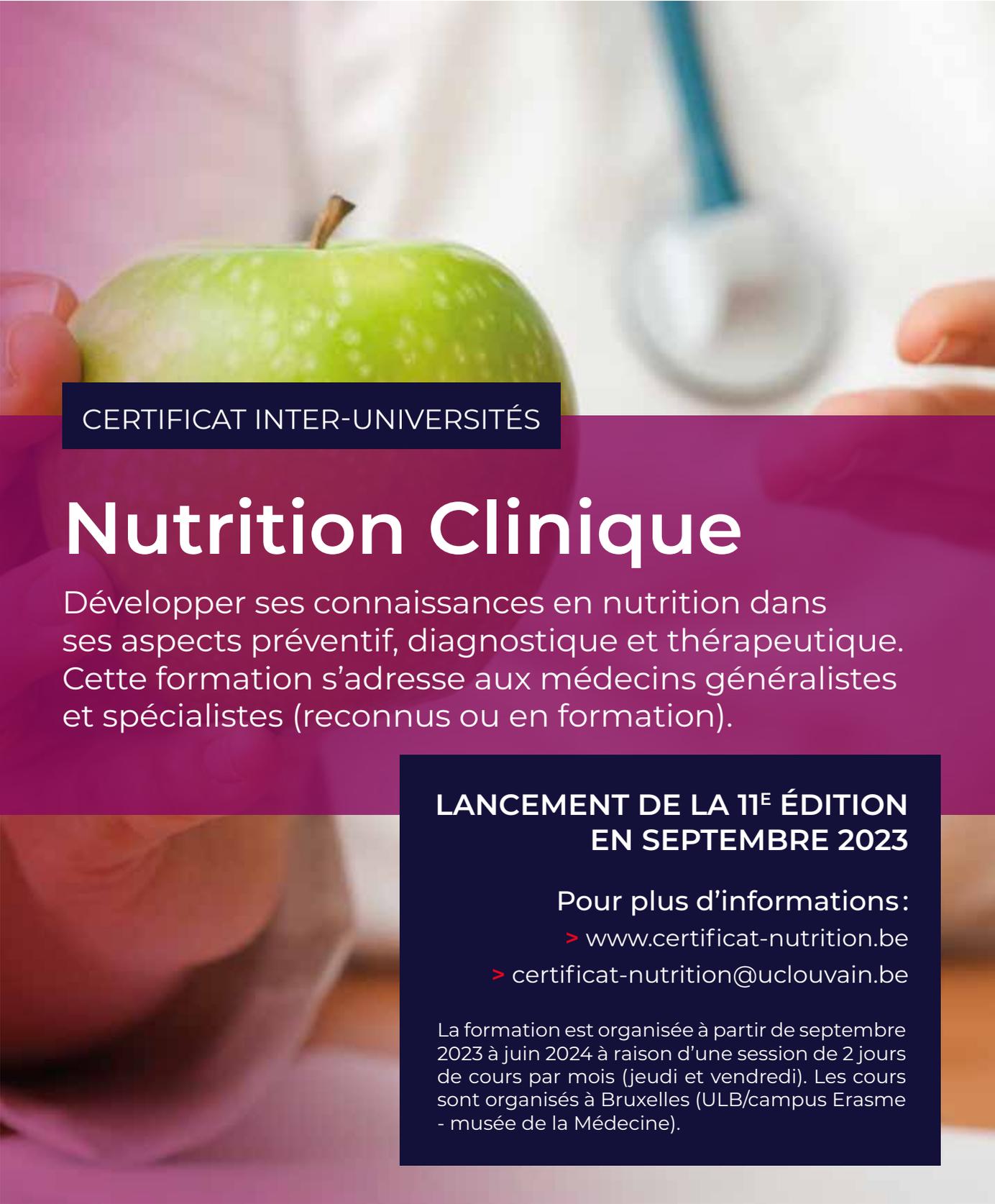
**Euthanasie des patients fragilisés**

- **Des enfants**  
Franck DEVAUX
- **Des patients atteints de troubles cognitifs : situation aux Pays-Bas (cas pratiques)**  
Jacqueline HERREMANS

**Les principes fondateurs de la loi relative au Droit du patient & son avenir**  
Tom GOFFIN

**Fin de vie : dispositions actuelles & témoignages de médecin**  
Léon CONSTANT

**Comment gérer une demande d'euthanasie, demain dans votre cabinet ?**  
Philippe NICAISE



CERTIFICAT INTER-UNIVERSITÉS

# Nutrition Clinique

Développer ses connaissances en nutrition dans ses aspects préventif, diagnostique et thérapeutique. Cette formation s'adresse aux médecins généralistes et spécialistes (reconnus ou en formation).

**LANCEMENT DE LA 11<sup>E</sup> ÉDITION  
EN SEPTEMBRE 2023**

Pour plus d'informations:

- > [www.certificat-nutrition.be](http://www.certificat-nutrition.be)
- > [certificat-nutrition@uclouvain.be](mailto:certificat-nutrition@uclouvain.be)

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).

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

Spravato	Prix ex-usine TVA excl.
28 mg - 3 dispositifs pour pulvérisation nasale	540,00 €

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskatamine équivalent à 28 mg d'eskatamine. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques :** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique. Voir Résumé des caractéristiques du produit pour une description des populations étudiées. **Posologie et mode d'administration :** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. **Évaluation avant traitement :** Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration :** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie :** *traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants :* Les recommandations posologiques pour Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant : Phase d'induction : Semaines 1 à 4 :** Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. **Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 :** 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. **À partir de la Semaine 9 :** 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant : Phase d'induction : Semaines 1 à 4 :** Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. **Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 :** 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. **À partir de la Semaine 9 :** 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. *Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé :* La posologie recommandée de Spravato pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato, le traitement antidépresseur (AD) oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique. Chez ces patients, le traitement par Spravato doit faire partie d'une prise en charge clinique globale. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement :** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticoides par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale :** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séance(s) de traitement manquée(s) :** Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séance(s) de traitement doivent poursuivre le schéma posologique en cours. Durant la phase d'entretien, pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant, si les patients manquent une ou plusieurs séances de traitement et si les symptômes dépressifs se sont aggravés sur la base de l'évaluation clinique, il convient d'envisager un retour au schéma posologique précédent (voir tableaux 1 et 2). **Populations particulières : Patients âgés (65 ans et plus) :** Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant est de 28 mg d'eskatamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Spravato n'a pas été étudié chez les patients âgés en tant que traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé. **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. **Patients d'origine japonaise et chinoise présentant des épisodes dépressifs caractérisés résistants :** L'efficacité de Spravato chez les patients japonais et chinois a été étudiée, mais n'a pas été démontrée. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration :** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskatamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration : Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives :** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications :** • Hyposensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients. • Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave : - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques); - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale; - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hyposthésie (11 %), des vomissements (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés avec l'eskatamine sont listés dans le Tableau 3. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3 : Liste des effets indésirables : Classe de systèmes d'organes : Fréquence :** Effet indésirable. **Affections psychiatriques :** Très fréquent : dissociation. **Fréquent :** anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps. **Peu fréquent :** retard psychomoteur, détresse émotionnelle, dysphorie. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : sensation vertigineuse, céphalées, somnolence, dysgueusie, hyposthésie. **Fréquent :** paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention. **Peu fréquent :** nystagmus, hyperactivité psychomotrice. **Affections oculaires :** Fréquent : vision trouble. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Très fréquent : vertiges. **Fréquent :** acouphène, hyperacousie. **Affections cardiaques :** Fréquent : tachycardie. **Affections vasculaires :** Fréquent : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. **Rare :** dépression respiratoire. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : nausées, vomissements. **Fréquent :** hyposthésie buccale, bouche sèche. **Peu fréquent :** hypersécrétion salivaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : hyperhidrose. **Peu fréquent :** sueurs froides. **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquent : pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, asthénie, pleurs, sensation de modification de la température corporelle. **Peu fréquent :** trouble de la marche. **Investigations :** Très fréquent : élévation de la pression artérielle. **Description d'effets indésirables sélectionnés :** **Dissociation :** La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskatamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, auto-limitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. **Sédation/somnolence/dépression respiratoire :** Lors des essais cliniques, les effets indésirables de type sédation (9,3 %) et somnolence (18,2 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. Au cours de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas de dépression respiratoire ont été observés. **Modifications de la pression artérielle :** Lors des essais cliniques dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskatamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire :** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskatamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. **Symptômes des voies urinaires :** Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskatamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskatamine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé, Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutsseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/005 (boîte contenant 24 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/006 (boîte contenant 12 dispositifs pour pulvérisation nasale). **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 09/12/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

**Références :** 1: RCP Spravato ; jnssn.be/spravato-smpc-fr. 2: Valdoxan (agomelatine). Résumé des caractéristiques du produit. 2019. 3: Harmer CJ et al. Lancet Psychiatry 2017; 4(5): 409-418. 4: Mirtazapine 15 mg orodispersible tablets, Summary of Product Characteristics. 2018. 5: Whiting DW, Cowen DJ. Psychiatrist 2013; 37: 356-358. 6: Williamson D et al. Poster presented at The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 15<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting; 19-21 February, 2019, Washington DC, USA.

**Téléphone :** 0800 93 377 • **E-mail :** [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • **Internet :** [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Un traitement innovant  
pour les patients souffrant  
de dépression difficile  
à traiter<sup>1-6</sup>



1<sup>er</sup>

**1<sup>er</sup> antidépresseur qui  
cible le récepteur du  
glutamate<sup>1</sup>**



**Administration unique  
en spray nasal<sup>1</sup>**

28

**Réduction significative  
des symptômes dépressifs  
au jour 28<sup>1</sup>**

∞

**Réduction de 70%  
du risque de rechute<sup>1</sup>**  
Chez les patients qui étaient des  
répondeurs stables à la semaine 16

Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.

Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

**ISRS** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. **ISRN** : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

▽ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.