

Séminaire de Printemps du Centre universitaire de Médecine générale de l'Université libre de Bruxelles (CUMG)

Majorque (Espagne), mai 2024

Le séminaire de Printemps du CUMG (Centre universitaire de Médecine générale de l'Université libre de Bruxelles - ULB) s'est déroulé sur l'île de Majorque du 28 avril au 4 mai 2024, dans une excellente ambiance confraternelle et familiale. Il a réuni plus de 180 participants, spécialistes en médecine générale ou hospitalière, et familles. Cinq thématiques médicales de grand intérêt pour la première ligne de soins ont été abordées par d'éminent.e.s conférencier.e.s, les présentant en duo (médecin spécialiste & médecin généraliste) dont vous trouverez les résumés ci-dessous.

Maladie d'Alzheimer : approche et nouveautés en médecine générale

Le système nerveux central connaît deux caractéristiques paradoxales et parfaitement complémentaires. Il est effectivement structuré de façon stéréotypique, similaire pour tous, ce qui permettra de localiser la lésion responsable de déficits neurologiques et surtout de réaliser de l'EBM en considérant les individus comme semblables et interchangeable sur base de critères diagnostiques établis. Mais le système nerveux est aussi plastique, ce qui signifie qu'il se modifie avec l'expérience et s'adapte aux situations variées et stimulations diverses. Cela implique donc que chaque cerveau est finalement unique et particulier.

Cette plasticité cérébrale sera ainsi responsable de la variabilité symptomatique observable en cas de lésions cérébrales. C'est elle qui générera ce que l'on appelle la réserve cognitive, qui correspond à la résistance du système aux maladies et dégénérescences éventuelles.

Les troubles neurocognitifs majeurs ou syndromes démentiels connaissent de très nombreuses étiologies. Les affections neurodégénératives avec la maladie d'Alzheimer (MA) en première ligne en sont les plus fréquentes. Sa prévalence estimée en Belgique se situe aux alentours de 200.000 personnes. Elle reste cependant d'autant plus difficile à évaluer que le diagnostic de MA a considérablement progressé ces 15 dernières années. Le diagnostic peut se poser aujourd'hui bien avant la survenue d'une perte d'autonomie avec l'aide de biomarqueurs plus ou moins spécifiques de l'affection. De tels marqueurs peuvent ainsi être soit topographiques, soit physiopathologiques.

Mais la valeur prédictive des marqueurs biologiques variera en fonction du marqueur considéré et du

stade de l'affection. Sa négativité n'excluant pas formellement de développer la maladie dans les années futures, sa positivité n'assurant pas non plus le diagnostic.

L'atrophie hippocampique a été décrite dans d'autres affections que la MA (essentiellement la sclérose hippocampique mais aussi la dépression majeure, par exemple). Les normes des dosages biologiques varient et connaissent une fiabilité incertaine et de nombreuses causes de lésions neuronales peuvent ainsi élever les dosages de TAU et phosphoTAU dans le LCR (entres autres les maladies à prion).

Par ailleurs, certaines personnes décèdent sans présenter de symptômes cliniques de MA, alors qu'elles en présentent les lésions cérébrales à l'autopsie. Tout ceci soulevant évidemment de nombreuses questions quant à la valeur prédictive des marqueurs biologiques.

Ainsi, en pratique clinique, l'usage de tels marqueurs devrait sans doute être l'apanage d'équipes expertes dans le domaine et n'être utilisé qu'avec la plus grande parcimonie afin d'en nuancer la signification.

La MA est une affection neurodégénérative complexe au cours de laquelle deux protéines s'accumulent de façon anormale (l'amyloïde en dehors des cellules dans les plaques « séniles » et la protéine Tau responsable de la dégénérescence neurofibrillaire dans les neurones). Les dépôts protéiques surviennent ainsi des années avant l'apparition des symptômes. Elle peut donc être responsable de nombreuses présentations syndromiques allant de la plainte subjective de déclin cognitif aux troubles neurocognitifs avec (majeurs) ou sans (mineurs) perte d'autonomie.

C'est pourquoi aujourd'hui les présentations syndromiques et leurs étiologies sont systématiquement considérées successivement et séparément.

La question de leurs annonces diagnostiques est en même temps d'autant plus compliquée. Elles nécessitent de bien en comprendre la signification physiopathologique, leurs nuances ainsi que ses impacts psychologiques possibles. Le risque suicidaire qui y est associé est très faible mais réel et est aussi à prendre en considération.

Finalement, le choix de savoir ou non devrait systématiquement rester avant tout celui des patients et donc être abordé dès le début de la démarche diagnostique, avant même la réalisation des évaluations.

Une fois l'entité syndromique « trouble neurocognitif » ou son étiologie évolutive identifiée, outre les

soutiens utiles et l'encouragement aux stimulations cognitives, physiques, culturelles et sociales, outre la prise en charge de la pathologie sous-jacente, il faudra aussi accompagner les patients et leurs proches afin d'éviter les situations à risque et proposer des planifications anticipées personnalisées.

C'est plus particulièrement le cas pour la cuisine au gaz, la gestion des médicaments, celle des comptes et des finances ainsi que pour la conduite en voiture. Si les troubles cognitifs en général et la MA en particulier augmentent les risques d'accident, la perte d'autonomie et les risques liés à l'arrêt de la conduite sont aussi à garder en tête avant toute prise de décision. Au besoin, une évaluation pratique des capacités de conduite peut être réalisée par des organismes experts.

À côté des médicaments, la stimulation cognitive, une activité physique régulière, la formation des équipes en charge de patients présentant une MA et surtout la psychoéducation des aidants-proches ont toutes démontré suffisamment d'évidence d'efficacité pour en justifier la prescription systématique, chaque fois que ce sera effectivement possible.

Parmi les planifications anticipées personnalisées possibles, la question d'une éventuelle euthanasie est régulièrement posée. Actuellement, aucune euthanasie anticipée pour démence n'est d'application en Belgique. Aux Pays-Bas où elle est légalement autorisée et très largement demandée, elle n'est finalement pas réalisée en pratique. C'est sans doute dû à l'impossibilité dans laquelle se retrouve le médecin de poser un tel acte face à un patient qui ne le demande plus et ne souffre visiblement pas.

Dans les conditions actuelles, autoriser une telle demande d'euthanasie anticipée ne semble ainsi pas résoudre de réel problème médical, mais surtout ne s'appliquerait probablement pas tout en encourageant une vision eugéniste d'absence de sens à poursuivre la vie en cas de trouble neurocognitif.

Les seules voies éventuelles pour en envisager l'applicabilité n'en seraient probablement pas plus moralement acceptables et l'assimilerait pour partie à un suicide assisté de tiers via, par exemple, soit la désignation d'un tiers proche/aimant par le/a patient(e) dans la demande anticipée, qui pratiquerait la mise à mort au moment désigné, soit de la désignation d'un tiers officiel d'état civil dont la fonction exclusive serait l'application de la mise à mort sur demande, au moment *ad hoc*.

Une dernière option intermédiaire pourrait être d'autoriser la vérification par le corps médical décisionnaire (sans demande reformulée formellement nécessaire) auprès du patient de son désir persistant de la demande anticipée pour validation avant son application sous condition qui resterait cependant à définir.

Aujourd'hui, face à la MA, nous disposons toujours de 3 inhibiteurs des cholinestérases (tous trois remboursés sous condition) : le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl®) et la rivastigmine (Exelon®). S'y ajoute la mémantine (Ebixa®), un anti-glutamate qui n'est remboursé que dans les stades sévères et en association exclusive avec les inhibiteurs.

L'une des voies thérapeutiques les plus étudiées ces dernières années est la voie amyloïde. Ainsi, plusieurs essais thérapeutiques d'immunisation (active ou passive) contre les plaques amyloïdes ont connu un succès certain sur modèles animaux puis un certain succès sur les lésions amyloïdes chez l'homme (avec disparition des plaques dans le cerveau des patients traités) mais sans que l'impact clinique soit à la hauteur des attentes.

L'une des hypothèses permettant de comprendre cette discordance suppose que les troubles cognitifs n'apparaissent que lorsque les lésions cérébrales sont étendues et seraient ainsi plus en lien avec les lésions neurofibrillaires qu'avec la pathologie amyloïde.

Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux anti-amyloïde lécanemab et donanemab sont en cours d'évaluation par l'*European Medicines Agency* (EMA) pour le premier et la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le second. Le lécanemab est autorisé par la FDA aux USA. Il est cependant très coûteux, compliqué à administrer et nécessite une sélection stricte ainsi qu'un suivi excessivement régulier des patients pouvant potentiellement en bénéficier.

À nouveau, en pratique clinique, sa prescription ne devrait être possible qu'auprès d'équipes expertes afin d'en assurer un maximum de tolérance et d'innocuité.

Orateur spécialiste : Jean-Christophe BIER, neurologue, spécialiste de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer, H.U.B - Hôpital Erasme

Oratrice généraliste : Cindy DEBEY, médecin généraliste, DMG / CUMG (ULB)

Mutations sociétales : les enjeux de la préservation de la fertilité

Introduction et facteurs étiologiques

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, l'infertilité est « une affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers ». Environ 1 couple sur 5 à 1 couple sur 6 sera confronté à des difficultés de conception au cours de leur vie, les femmes étant autant affectées que les hommes. Parallèlement, on assiste à une diminution du taux de fécondité global au niveau mondial en corrélation avec le niveau d'éducation des femmes et le meilleur accès à la contraception. Ceci se traduit par une augmentation régulière de l'âge maternel à la première naissance qui est de 30 ans ou plus dans une série de pays européens. Or la fertilité diminue surtout avec l'âge maternel déjà à partir de cet âge, et d'autant plus après 35 ans. On se retrouve dès lors (dans nos sociétés) dans une situation paradoxale où les femmes démarrent un projet parental à un moment où leur fertilité est déjà en diminution. À côté de l'âge maternel plus avancé lors de la première grossesse, des facteurs environnementaux ou liés au mode de vie tels que l'exposition aux perturbateurs endocriniens, la pollution atmosphérique, la consommation de substances ou encore l'obésité croissante participent au déclin de la fécondité.

Bilan d'infertilité et enjeux de la préservation de la fertilité

Lorsque des partenaires rencontrent des difficultés à concevoir, ils peuvent se tourner vers une clinique de la fertilité après 12 mois de rapports sexuels non protégés, après 6 mois si la femme a plus de 35 ans et immédiatement si la cause d'infertilité est évidente ou si des facteurs de risque sont connus. Un bilan complet sera effectué, comprenant une anamnèse détaillée, un examen physique approfondi, des analyses hormonales comprenant l'évaluation de la fonction ovulatoire (par un dosage de progestérone en milieu de phase lutéale) et l'évaluation de la réserve ovarienne (par un dosage d'hormone anti-müllérienne) ainsi qu'un bilan mécanique comprenant une échographie pelvienne endovaginale avec solution saline (hystérosonographie) et injection de produit de contraste pour vérifier la perméabilité tubaire (HyCoSy - *hystero-contrast-sonography*). Le bilan de réserve ovarienne, et en particulier le taux de l'hormone anti-müllérienne (AMH), permet de prédire la réponse à la stimulation ovarienne en cas de

fécondation in vitro ou de procédure de préservation de la fertilité, mais n'est pas prédictif de la fécondabilité. Du côté masculin, le bilan de base comporte un spermogramme et un spermocytogramme.

Quant à la préservation de la fertilité, qui consiste à la cryoconservation des ovocytes ou du tissu ovarien et du sperme, elle peut être réalisée pour des raisons personnelles ou médicales. En effet, certaines causes médicales sont remboursées (pour les femmes avant 38 ans et pour les hommes avant 45 ans) dans le cadre, entre autres, de traitements gonadotoxiques en contexte oncologique ou non, mais également de certaines tumeurs ovariennes ou testiculaires, d'orchidectomie ou d'endométriose ovarienne bilatérale. Les résultats sont assez encourageants mais variables selon la pathologie initiale. De nombreuses autres raisons ne bénéficient pas de remboursement, parmi lesquelles, la prévention de l'infertilité liée à l'âge (*social freezing*) ainsi que la préservation de la fertilité pour les personnes transgenres, qui ont fait l'objet de ce séminaire. La première soulève des questions en termes d'accès aux soins, de coût-efficacité (faible taux d'utilisation des ovocytes vitrifiés), des risques associés aux grossesses tardives et des risques d'information insuffisante des femmes. En effet, celles-ci peuvent devenir des victimes à force de postposer leur projet parental dans un système qui se veut toujours plus performant. Concernant les personnes transgenres, le recours au traitement hormonal d'assignation du genre et les traitements chirurgicaux ont des conséquences sur la fertilité et nécessitent une information systématique des possibilités de préservation de la fertilité avant la mise en route de ces traitements.

Conclusion

La préservation de la fertilité est un enjeu majeur à la fois de santé publique et démographique, qui nécessite une approche multidisciplinaire et l'intégration des mutations sociétales actuelles et à venir. Les médecins généralistes ont un rôle crucial à jouer dans la sensibilisation et la prévention des facteurs de risque liés à l'infertilité, ainsi que dans la conscientisation des enjeux de fertilité dès l'âge de la procréation. Ils se doivent également de tenir un discours réaliste qui ne pourra être que bénéfique pour tous.

Oratrice spécialiste : Anne DELBAERE,
gynécologue, H.U.B - Hôpital Erasme

Oratrice généraliste : Lou RICHELLE,
médecin généraliste, DMG / CUMG (ULB)

Démarche diagnostique devant une perturbation des tests hépatiques : au-delà des mythes

L'altération des tests hépatiques est une donnée biologique très souvent observée dans nos analyses sanguines. Que faire et à partir de quand doit-on s'inquiéter chez nos patients. Aux USA 8,9 % de la population présente cette altération. Souvent asymptomatique, elle est pourtant corrélée à la mortalité globale et secondaire du foie. Actuellement en Belgique, le dosage cumulé des alanine et aspartate aminotransférases (ALT et AST) n'est plus remboursé. Les ALT sont plus spécifiques de la pathologie hépatique. Le dosage des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT) augmente la fréquence de l'altération des tests hépatique, mais également le nombre de faux positifs. Les GGT seront souvent prescrits dans les suivis de maladie alcoolique du foie (ALD) ou non alcoolique (NAFLD).

Quand faut-il alors prescrire un bilan biologique hépatique chez nos patients? Il est utile de lancer ce type de bilan chez un patient présentant une asthénie, des nausées ou de l'anorexie sans autre cause connue. Un patient présentant des symptômes de type hépatopathie sera bien évidemment dépisté (ascite, œdème périphérique, angiome stellaire, ictère) mais aussi chez tout patient avec utilisation de médicaments hépatotoxiques (paracétamol, ...) consommation d'alcool, diabète de type 2 ou encore obésité ou antécédent (personnel ou familial) de maladie hépatique.

Il est important de garder à l'esprit que chez un patient avec des facteurs de risque hépatique, des tests hépatiques normaux n'excluent pas la présence d'une maladie hépatique significative. Il n'existe pas de corrélation forte entre le niveau d'ALT et le pronostic du patient. D'un autre côté, 50 % des patients se présentant avec un nouveau diagnostic de pathologie hépatique avancée avaient une altération des tests hépatiques dans des analyses sanguines précédentes suggérant un dépistage inadéquat.

Que faire alors face à une altération biologique? En médecine générale, seules 50 % des anomalies des tests hépatiques sont suivies par la suite. Dans 84 % des cas les tests hépatiques restent élevés plus d'un mois après le test. Ces données justifient un bilan étiologique immédiat. La recommandation est la suivante : un patient ayant une anomalie des tests hépatiques devrait bénéficier d'un bilan étiologique indépendamment du niveau de l'anomalie et de sa durée (niveau 2b, grade B). Le bilan d'une cytolyse consiste dans un premier temps en : une anamnèse fouillée sur la consommation d'alcool, sur l'exposition à une médication ou un toxique, la mise en évidence des critères du syndrome métabolique, un dosage de l'antigène Hbs (hépatite B), une sérologie de l'hépatite C, un dosage de la ferritine et de la saturation en transferrine (hémochromatose) et un dosage d'autoanticorps (anti-M2, anti-muscle lisse, facteur antinucléaire) et des IgG.

Citée plus haut l'hépatotoxicité souvent médicamenteuse est la première cause de mortalité iatrogène et donc souvent de retrait de certains médicaments du marché. Elles sont responsables de 15 % des transplantations hépatiques aux USA. Le premier médicament mis en cause est le paracétamol : à lui seul, il représente 75 % des hépatites médicamenteuses. Une étude montre que 38 % des sujets sains traités pour une dose usuelle de 4 g/j entraîne déjà des tests hépatiques 3 x supérieurs à la normale, démontrant que même les dosages thérapeutiques peuvent être responsables d'altération des tests hépatiques.

Concernant la consommation d'alcool, il n'existe pas de niveau de consommation pouvant être responsable de l'altération et toute consommation comporte un risque même faible. Les recommandations actuelles sont de ne pas consommer plus de dix verres standards par semaine ; ne pas consommer plus de deux verres par jour ; avoir des jours sans consommation dans une semaine. Le mésusage et la dépendance à l'alcool peuvent être établis sur base de questionnaires, le plus validé étant l'AUDIT-C.

Une autre entité de plus en plus fréquente dans le monde est la MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) associée au syndrome métabolique (diabète, obésité, ...). Sa prévalence est estimée à presque 25 % en Europe.

Toutes ces agressions de manière chronique sur le foie peuvent entraîner une fibrose progressive aboutissant, dans sa forme terminale, à une cirrhose. Il est donc important de dépister cette fibrose afin de retarder au maximum l'évolution vers la cirrhose. Il existe un test biologique pour quantifier cette fibrose : le FIB-4 (test qui intègre l'âge, le taux de plaquettes et les AST et ALT). Il est recommandé d'approfondir le bilan lorsque la valeur de FIB-4 est égale ou supérieure à 1,3. Une méthode complémentaire est l'élastométrie hépatique par Fibroscan. Une valeur ≥ 8 kPa devrait conduire à une consultation spécialisée en hépatologie.

Ces tests sont accessibles pour les médecins généralistes, sont nécessaires au dépistage et permettent un triage efficace. Ce type de dépistage (*all-in-one* en un jour au sein de la consultation « dudit bon vivant » de gastroentérologie du H.U.B-Hôpital Erasme) est proposée.

En conclusion :

- L'altération des tests hépatiques est fréquente et ne peut être ignorée ;
- Il n'y a pas de corrélation entre le niveau de l'altération et le pronostic mais bien avec l'étiologie ;
- L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique est essentielle pour le pronostic et le suivi futur.

Orateur spécialiste : Thierry GUSTOT, gastro-entérologue, spécialisé dans les pathologies et greffes hépatiques, H.U.B - Hôpital Erasme

Orateur généraliste : William URBAIN, médecin généraliste, DMG / CUMG (ULB)

Troubles du sommeil, polysomnographie et benzodiazépines

Un peu comme les muscles produisent du lactate après un effort physique, le cerveau produit des déchets qui sont des neurotoxines. Le corps doit s'en débarrasser via le système lymphatique. Ces neurotoxines sont les protéines bêta-amyloïdes ainsi que des protéine tauⁱ. Ces toxines jouent un rôle dans la maladie d'Alzheimer. Ce qui explique qu'on retrouve un risque augmenté de maladie d'Alzheimer auprès des personnes qui reçoivent des benzodiazépines avec un lien statistique significatif (*hazard ratio* = 1,96 ; IC95 [1,23-3,11])ⁱⁱ.

Pour comprendre les troubles du sommeil, il faut comprendre l'équilibre complexe entre l'éveil et le sommeil. Aucune molécule ne peut agir sur le sommeil. Tout ce qui est possible de faire c'est de moduler l'éveil par des hypnotiques par exemple. Pour le sommeil, on peut le favoriser par un mode de vie sain : une bonne hygiène de sommeil et une activité physique qui stimule certains mécanorécepteurs.

Spécialiste de la médecine du sommeil, le Dr Neu a abordé les indications et modalités de traitement par mélatonine puis les différentes indications de la polysomnographieⁱⁱⁱ.

Pour le sevrage des benzodiazépines, plusieurs approches sont possibles. Toutes ces approches doivent être proposées avec une approche motivation-

nelle (respect de l'autonomie du patient et bienveillance). Parmi ces techniques, l'INAMI propose depuis le 1^{er} février 2023 un « plan sevrage benzodiazépines ». Beaucoup d'informations se retrouvent sur « usagepsychotropes.be ».

Les critères pour que le patient puisse bénéficier de ce plan sont des critères d'âge (> 18 ans), de consentement eHealth (partage des données relatives à la santé), de prise en charge ambulatoire (hors des maisons de repos et maisons de soins) et d'utilisation chronique (≥ 3 mois) d'une seule benzodiazépine ou apparentée (Z-drug) en une seule prise par jour à une dose.

Un formulaire est à remplir par le patient, le médecin et le pharmacien pour définir le nombre de paliers pour le sevrage (5,7 ou 10) et leur durée (10, 20 ou 30 jours).

Par ailleurs, face à une consommation de psychotrope, les médecins sont invités à dépister un problème de santé mentale sous-jacent et en particulier, une problématique extrêmement fréquente, la violence conjugale.

Orateur spécialiste : Daniel NEU,
psychiatre spécialisé dans les troubles du sommeil,
CHIREC, UNI ULB Neuroscience Institute

Orateur généraliste : Pol THOMAS, médecin généraliste,
DMG / CUMG (ULB)

- (i) Freund W, Weber F. The Function of Sleep and the Treatment of Primary Insomnia. Dtsch Arztebl Int. 2023;120(50):863-70. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0228. PMID: 37942822; PMCID: PMC10840130.
- (ii) Hou JH, Sun SL, Tan CC, Huang YM, Tan L, Xu W. Relationships of Hypnotics with Incident Dementia and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study and Meta-Analysis. J Prev Alzheimers Dis. 2024;11(1):117-29. doi: 10.14283/jpad.2023.78. PMID: 38230724.
- (iii) Newell J, Strauss M, Hein M, Mairesse O, Loas G, Neu D. Indications médicales de la polysomnographie en pratique clinique. Rev Med Brux. 2020;41:26-34. Doi : 10.30637/2020.19-014



En 2025, le Séminaire de Printemps sera organisé à Lanzarote durant la première semaine des congés scolaires francophones (26 ou 27 avril jusqu'au 3 ou 4 mai 2025).

Plus d'infos : <https://dmgulb.be/calendrier-des-formations/>

