

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/15

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2015

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. M. Dicato FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr L. Meyers
Membres: Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames;
Prof. D. Droste;
Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller;
Prof. Ch. Pull; Dr S. Losch;
Dr M. Rosch; Dr P. Burg; Dr C. Federspiel;
Dr A. Sax

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
TéL: ++352 2888 6363
Fax: ++352 2888 4949
GSM: ++352 691 199 733
E-mail: mkeipes@hotmail.com
Compte en banque:
BIL LU14 0024 1014 1150 0000
CCPL LU51 1111 0004 4860 0000

Rédaction: Dr G. Berchem, CHL
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg
E-mail: berchem.guy@chl.lu
Dr A. Sax
24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg
E-mail: anik.sax@gmail.com

Copyright 2014 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression: Moulin

Sommaire

- Polymédication bei älteren Patienten im Grossherzogtum
Luxemburg.
Feltz AM 7
- Le sport pour cardiaques à Luxembourg:
moteur des sports de santé.
Delagardelle C 23
- La flexibilité en médecine générale.
Minguet C 39
- Predisposing factors for neuropathic ulcerations
in patients with diabetes.
Dr Gunness Vimal Raj Nitish 51
- Introduction du dépistage sanguin des trisomies
foetales par recherche d'ADN foetal circulant:
Résultats préliminaires d'une année et évolution
des prélèvements invasifs.
Dr Van Wymersch Didier 65

Polymedikation bei älteren Patienten im Grossherzogtum Luxemburg

Feltz AM
Médecin généraliste

Corresponding author

20, Rue de l'Eglise L-7224 Walferdange feltzam@gmx.net

Abstract

Background: Since years it was suspected that a large number and possibly inappropriate medicines were prescribed to patients >65y.

Objective: The objective of this study was the inventory of polypharmacy and the inappropriate drugs prescribed to patients of 65 years and older during the year 2008 in Luxembourg.

Design: For this study anonymized data were used from the data base of the medical control administration of the social security CMSS („administration du contrôle médical de la sécurité sociale“).

Results: 580 general practitioners (GPs) had written 399 401 prescriptions for 58 592 patients. 1080 medical specialists had written 272 197 prescriptions for 50 609 patients. Drug therapies prescribed by GPs cost 641,26 € per patient and prescribed by medical specialists 559,12 € per patient in 2008. Quantitative polypharmacy was prescribed to 17, 91 % of patients (19, 99 % to women and 14, 83 % to men) by GPs. Medical specialists prescribed polypharmacy to 8,65 % of patients (7,98 % to women and 9,59 % to men) by GPs. Among the 20 most prescribed drugs, inappropriate medicines for seniors were observed in the group of GPs as well as in the group of medical specialists. Family doctors prescribed inappropriate drugs to 13, 69 % of patients and medical specialists to 5, 46 % of patients. In both groups lorazepam, zolpidem and lormetazepam have been identified as inappropriate active pharmaceutical ingredient (API).

Conclusion: The pivotal role of the GPs in drug therapy of the elderly could be established. Polypharmacy as well as inappropriate drug prescriptions were more frequently observed in the group of GPs than in the group of medical specialists. Benzodiazepines and analogues are the most prescribed inappropriate medications to the elderly.

Key Words

Polypharmacy, inappropriate drugs, elderly patients.

Zusammenfassung

Veranlassung: Seit Jahren ist immer wieder vermutet worden, dass Patienten >65J eine grössere Zahl bzw. unangemessene Arzneimittel verschrieben wurden.

Zielsetzung: Das Ziel der Arbeit war die Erfassung der Polymedikation und der unangemessenen Arzneimittel bei den Patienten von 65 Jahren und älter im Grossherzogtum Luxemburg im Jahr 2008.

Methode: Die Daten der Studie stammen aus einer Datenbank der CMSS („administration du contrôle médical de la sécurité sociale“). Sie wurden für den Zweck dieser Arbeit anonymisiert.

Ergebnisse: 580 Allgemeinmediziner stellten 399.401 Rezepte an 58.592 Patienten aus. 1080 Fachärzte stellten 272.197 Rezepte an 50.609 Patienten aus. Die Arzneimitteltherapien, welche vom Allgemeinmediziner verordnet wurden, kosteten pro Patient im Schnitt 641,26 Euro im Jahr 2008. Bei den Fachärzten kosteten diese 559,12 Euro pro Patient im Jahr 2008. Bei den Allgemeinmedizinern wurde bei 17,91% der Patienten eine quantitative Polymedikation festgestellt. Aufgeteilt nach Geschlecht kam man auf 19,99% bei den Frauen und 14,83% bei den Männern. Bei den Fachärzten lag der Polymedikationsanteil bei 8,65% der Patienten. Aufgeteilt nach Geschlecht waren es hier 7,98% bei den Frauen und 9,59% bei den Männern. Unter den 20 meist verschriebenen Arzneimitteln, wurden sowohl in der Gruppe der Allgemeinmediziner als auch in der Gruppe der Fachärzte unangemessene Arzneimittel im Alter wieder gefunden. Hausärzte verschrieben an 13,69% der Patienten, Fachärzte an 5,46% der Patienten unangemessene Arzneimittel. In beiden Gruppen waren es Lorazepam, Zolpidem und Lormetazepam welche als unangemessene Wirkstoffe identifiziert wurden.

Schlussfolgerung: Die zentrale Rolle des Allgemeinmediziners bei der Arzneimitteltherapie im Alter konnte hiermit festgestellt werden. Sowohl die Polymedikation als auch die unangemessenen Arzneimittel im Alter werden häufiger in der Gruppe der Allgemeinmediziner als in der Gruppe der Fachärzte wiedergefunden. Arzneimittel der Gruppe der Benzodiazepine und Analoge stellen die meist verschriebenen unangemessenen Arzneimittel im Alter dar.

Schlüsselwörter

Polymedikation, unangemessene Arzneimittel, ältere Patienten.

Einleitung

Die Verordnung einer Medikation bei älteren Patienten wird für den Mediziner immer mehr zu einer komplexen Herausforderung. In Kanada waren es im Jahr 2005 44% der Gesamtkosten für Arzneimittel, die für Patienten von 65 Jahren und älter ausgegeben wurde [1]. Die Zahlen aus Luxemburg besagen das Gleiche. Der Gesamtkostenpunkt für Wirkstoffe im Jahr 2008 belief sich auf 162,39 M €. Hiervon wurde die Summe von 67,57 M€ benötigt um Arzneimittel der Patienten ≥ 65 Jahre zurück zu erstatten. Hieraus geht hervor, dass 41,60 Prozent der gesamten Arzneimittelerstattungen der UCM im Jahres 2008 auf die Altersgruppen der über 65-jährigen entfallen, wobei diese Bevölkerungsgruppe zu dem Zeitpunkt aber nur 14 Prozent der Gesamtbevölkerung in Luxemburg ausmacht [2]. Grund genug sich mit dem Thema der pharmakologischen Therapie und der Polymedikation bei den ≥ 65 -jährigen zu beschäftigen und deren Ausmass im Grossherzogtum Luxemburg festzustellen.

Suboptimale Verschreibung

Wenn von der Verschreibungsqualität bei älteren Patienten die Rede ist, werden in der Literatur verschiedene Definitionen verwendet um diese zu beschreiben und zu messen. Nach Hanlon et al. werden unter dem Begriff der suboptimalen Verschreibung die Wörter der Mindermedikation, der potentiell unangemessenen Medikation und der Polymedikation, vereint [3]. Im Zusammenhang mit dem Thema der Polymedikation gibt es also nicht nur den Begriff der Polymedikation zu erklären, sondern auch die Begriffe der Mindermedikation und der unangemessenen Medikation müssen dargestellt werden.

Mindermedikation

Nicht zu unterschätzen ist die Mindermedikation bei alten Patienten, durch kaum wirksame Dosierung oder Nichtbehandlung einer gut behandelbaren Krankheit. So können bei ein und demselben Patienten beide Probleme bei der Medikamentenverschreibung auftreten, wobei es oft zu einer Unterbehandlung der arteriellen Hypertonie kommt und gleichzeitig zu einer Überbehandlung an Psychopharmaka [4]. In einer Studie welche in Iowa City „Veterans Affairs Medical Center“ durchgeführt wurde, geht hervor, dass über 40 % der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sowohl an Über- wie an Mindermedikation leiden. Diesen Patienten wird mindestens ein nicht indiziertes Präparat verschrieben, und gleichzeitig mindestens ein indiziertes Arzneimittel nicht verschrieben [5]. Die meisten unterbehandelten Krankheiten sind Herzinsuffizienz und Herzinfarkt, Osteoporose, Vorhofflimmer, Schmerz und Depression [6].

Definition der Polymedikation

Die Definition der quantitativen Polymedikation basiert auf der Anzahl an Wirkstoffen, welche ein Patient pro Tag einnimmt. Einen einheitlichen Konsens, welcher besagt ab welchem Wert man quantitativ von einer Polymedikation spricht, findet man in der Literatur nicht. Die Angaben variieren von Autor zu Autor, und der Grenzwert, variiert zwischen 3 Wirkstoffen pro Tag bis hin zu mehr als 8 Wirkstoffen pro Tag [3]. Ein oft genutztes Limit ist 5 verschiedene Arzneimittel pro Tag [4, 7, 8], da ab diesem Grenzwert die unangemessenen Medikationen mit den Gefahren der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Interaktionen steigen [4, 7-9] und gleichzeitig die Adhärenz der Patienten sinkt [4, 8]. Parallel dazu steigt auch das Risiko einer Hospitalisierung und die damit verbundenen Gesundheitskosten [4, 7, 8]. Des Weiteren wurde bewiesen, dass Patienten welche mehr als vier Arzneimittel als Langzeittherapie haben, eher dazu neigen eine zusätzlichen Wirkstoff einzunehmen zur Behandlung einer akuten Erkrankung, als Patienten mit weniger Wirkstoffen [10]. Laut Hanlon gelten das Alter des Patienten, Hospitalisierung und Anzahl an Arztbesuchen als Risikofaktoren welche vermehrt zur quantitativen Polypharmazie führen können [3].

Ursachen der Polymedikation

Von Seiten des Arztes:

- Fehlende Dokumentation der Therapie und der Therapiedauer [11]
- Unerkannte UAW mit als Folge eine Verschreibungskaskade [4]
- Fehlende Kommunikation mit dem Gesundheitspersonal und den Kolleginnen [3, 11]
- Verschreibungsdruck [3, 11]
- Zeitmangel [11]

Von Seiten des Patienten:

- Multimorbidität (im Alter) [10, 11]
- Besuch von mehreren Ärzten [10]
- Rezepterneuerung und Verlängerung ohne Arztkontakt [11]
- Einnehmen der OTC („over the counter“) Medikationen ohne Arztkontakt [11]
- Wunsch nach einem Arzneimittel für jede Erkrankung [10]

Konsequenzen der Polymedikation

- Verminderte Adhärenz von Seiten des Patienten [4]
- Unüberschaubare Arzneimittelwirkungen und –Interaktionen [4, 7, 8, 12]

- Vermehrt geriatrische Syndrome (Delir; Stürze; Inkontinenz; kognitive Minderung) [3, 4]
- Erhöhtes Risiko einer akuten Hospitalisierung [12]
- Erhöhte Kostenbelastung für das Gesundheitssystem [3]

Potentiell unangemessene Arzneimittel im Alter

Zu den potentiell unangemessenen Arzneimitteln im Alter, werden Medikamente gezählt, bei denen das Gleichgewicht von Nutzen und Nebenwirkungsrisiko zu Gunsten des Risikos ausfällt, oder die Wirkung dem Nebenwirkungsprofil unterlegen ist [3, 13]. Drei verschiedene Punkte sind zu beachten bei der Einschätzung eines Arzneimittel als unangemessen: das Medikament selbst, die Interaktionen zwischen den Medikamenten, und die Interaktionen zwischen der Erkrankung und dem Medikament [13]. Wird ein Medikament als unangemessen eingestuft, so heisst das aber nicht dass es kontraindiziert ist und in verschiedenen Situationen angemessen ist [13]. Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl an Medikamenten und der potentiell unangemessenen Medikamenten. Die Zahl der unangemessenen Medikationen steigt mit der Zahl der verordneten Medikamenten [14]. Mit Hilfe von klar definierten Kriterien ist es möglich die unangemessenen Arzneimittel im Alter zu identifizieren [14, 15].

Strategien um die unangemessenen Wirkstoffe zu identifizieren

Neben der quantitativen Messung der Polypharmazie anhand der absoluten verabreichten Medikationen pro Tag, ist die Messung der unangemessenen Medikation im Alter von Interesse. Die Bewertung der Angemessenheit der Pharmaka im Alter unter anderem an Hand der sogenannten „expliziten“ Kriterien zu denen u.a. die Beers-Liste und die Liste von Laroche zählt gemessen werden. Die Beers-Liste oder -Kriterien ist eine sogenannte „Negativliste“. Es werden Arzneimittel identifiziert die grundsätzlich im Alter (>65 Jahre) nicht angewandt werden sollen oder für welche es einen Alternativwirkstoff gibt, welcher ein besseres Risiko/Nutzen Profil aufweist [15]. Die Arzneimittel dieser Liste zählen zu den potentiell unangemessenen Pharmaka im Alter, da sie zu vermehrten Krankenhausaufenthalten oder Todesfällen führen. Ziel dieser Liste ist es mit klaren Kriterien die problematischen und untauglichen Arzneimittel im Alter zu identifizieren und den praktizierenden Arzt auf die unpassende Medikation aufmerksam zu machen [15]. Es ist ein epidemiologisches Instrument, welches als Indikator gilt um die Qualität der Verordnungen in der Geriatrie einzuschätzen [13, 16] und somit die suboptimale Versorgung der Arzneimittel der älteren Patienten zu dokumentieren [16]. Bei diesen Kriterien basiert man sich nicht auf die Klinik des einzelnen Patienten und somit kann sie auch in grossen epidemiologischen Studien angewandt werden [6, 13, 15]. Eine individuelle Nutzen/Risiko Abschätzung in spezifischen Situationen wird in den Beers Kriterien nicht beachtet [6, 17]. Somit werden besondere Umstände unter

denen ein Medikament der Beers Liste einen sicheren Nutzen bei einem Patienten haben kann, trotzdem als unangemessen eingestuft [17]. Zu bemerken ist, dass die Arzneimittel der Beers Liste Medikamente sind welche als unangemessen angesehen werden und nicht als kontraindiziert [13]. Da in dieser Liste nur eine begrenzte Anzahl von Arzneimitteln bewertet wird, kann das Nichterscheinen auf der Liste nicht mit einem positivem Risiko-Nutzen Profil gleichgestellt werden [17]. Bei den Negativlisten werden die Mindermedikation und Medikamenteninteraktionen nicht beurteilt [18]. Da die Liste in den USA entwickelt wurde werden Substanzen aufgelistet welche bei uns im klinischen Alltag keine Rolle spielen, da sie nicht zu Verfügung stehen [17]. In Frankreich hat Laroche eine ähnliche Liste ausgearbeitet für Patienten älter als 75 Jahre, basierend auf dem Modell der Beers Liste, welche sich an das französische Gesundheitssystem anlehnt [13]. Die Verschreibungsqualität allein anhand der Negativlisten zu bewerten ist nicht ausreichend, da diese nicht indikationsabhängig und individualisiert sind. Der grosse Vorteil dieser Liste ist aber, die einfache und schnelle Evaluationsmethode. So kann die Liste einfach informatisiert werden und in grossen epidemiologischen Studien angewandt werden [13].

Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es an Hand der Verschreibungsgewohnheiten der Mediziner zu klären, inwiefern es in Luxemburg im Jahr 2008 zur Polymedikation in der Gesamtpopulation der ≥ 65 -jährigen kommt. Folgende Punkte gibt es zu klären:

- Wie viel kostet im Durchschnitt die ambulante Arzneimitteltherapie der Patienten ≥ 65 Jahre?
- Ist eine Polymedikation (≥ 5 Arzneimittel) in unserem Patientenkollektiv zu finden?
- Welche Wirkstoffe werden im Grossherzogtum Luxemburg am meisten verschrieben? Findet man unter diesen, potentiell unangemessene Medikationen welche die auf der Negativliste von Beers oder von Laroche zu finden sind?
- Gibt es Unterschiede in der Arzneimittelverordnung nach Geschlecht und nach Alter.
- Gibt es Differenzen bei der Verschreibung von Arzneimittel zwischen Allgemeinmediziner und Fachärzten? Hierfür werden die Daten der verschiedenen Ärztegruppen separat ausgewertet.

Datenerhebung und Methode

Datenerhebung

Alle Frauen und Männer welche im Jahr 2008, fünfundsechzig Jahre oder älter waren, und bei einer gesetzlichen luxemburgischen Krankenkasse der *UCM*

(*union des caisses de maladie*) abgesichert waren, erfüllten die Voraussetzungen an der Studie teilzunehmen.

Von den Versicherten wurden im Untersuchungskollektiv nur die Personen berücksichtigt, welche im Jahr 2008 mindestens ein Rezept mit erstattungspflichtigen Medikamenten in einer luxemburgischen Apotheke ambulant eingelöst haben.

Alle Daten der UCM wurden von der Administration du Contrôle Médical de la sécurité sociale (CMSS) extrahiert und analysiert bevor sie dann für den Zweck unserer Studie anonymisiert wurden. Es wurde also zu keinem Zeitpunkt Zugang zu den personenbezogenen Daten der Patienten, der Mediziner oder Apotheker hergestellt.

Die Wirkstoffe welche in vorliegender Studie berücksichtigt wurden, sind alle auf der „*Liste positive des médicaments pris en charge par l'assurance maladie*“ eingetragen. Diese Arzneimittel wurden an Hand der Rezepte erfasst, welche zwischen dem ersten Januar 2008 und dem 31. Dezember 2008 in einer luxemburgischen Apotheke eingelöst wurden. Verschiedene rezeptpflichtige Medikamente und Kodierungen wurden ausgeschlossen, da sie für diese Studie nicht von Interesse sind. Grund hierfür ist dass sie keinen direkten Einfluss auf die Polymedikation haben.

In vorliegender Studie wurden alle Allgemeinmediziner und alle Fachärzte der verschiedenen Fachgebiete berücksichtigt, welche im Jahr 2008 erstattungspflichtige Wirkstoffe mit einem „*numéro de code de prestataire de soins de santé*“ verschrieben habe.

Methode

Quantitative Polymedikation

Als quantitative Polymedikation wurde definiert wenn 5 oder mehr Medikamente als Langzeittherapie verabreicht wurden.

Um die Patienten mit einer Langzeittherapie zu identifizieren, wurden aus dem Patientenkollektiv diejenigen herausgefiltert, welche mindestens einen Wirkstoff über mindestens 6 Monate im Jahr 2008 verschrieben bekamen. Die Dauer der Verschreibung des Wirkstoffes errechnete sich aus der Zeit zwischen der Erstattung des ersten und des letzten Rezeptes mit diesem Wirkstoff; wobei nur die Wirkstoffe berücksichtigt wurden, welche mehr als eine DDD täglich („daily dose delivered“) über diesen Zeitraum hatten.

Unangemessene Wirkstoffe

Als potentiell unangemessene Wirkstoffe wurden in dieser Studie definiert, wenn auf den Listen der 20 meist verschriebenen Wirkstoffe in Langzeittherapie welche auf den Negativlisten (von Beers und Laroche) wieder zu finden waren.

Die Klassifizierung der Medikamente erfolgte anhand der Anzahl an Patienten. Somit ist das meist verschriebene Arzneimittel jenes, welches an die höchste Zahl von Patienten verschrieben wurde.

Alle Ergebnisse der Allgemeinmediziner und Fachärzte wurden getrennt ausgewertet.

Ergebnisse und Auswertung

Überblick der Patientenverteilung in den verschiedenen Ärzteguppen

Tabelle 1: Verteilung des Patientenkollektivs, der Patienten vom Allgemeinmediziner und der Patienten vom Facharzt mit mindestens einem Rezept, aufgeteilt nach Geschlecht und Altersgruppe

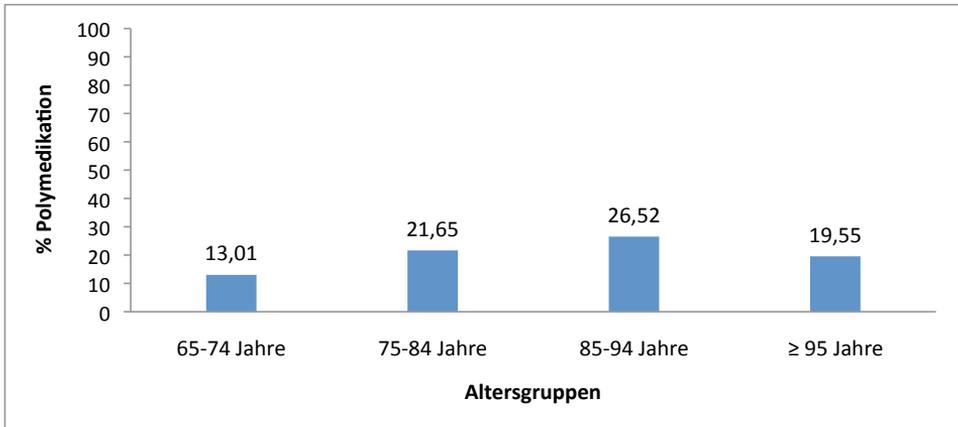
Altersgruppe	Geschlecht	Patientenkollektiv	Anzahl an Patienten der AM	Anzahl an Patienten der FA
65-74 Jahre	♀	18.080	15.896	14.198
65-74 Jahre	♂	15.468	13.156	11.991
75-84 Jahre	♀	14.790	13.500	11.218
75-84 Jahre	♂	10.032	8.799	7.986
85-94 Jahre	♀	5.311	4.942	3.469
85-94 Jahre	♂	1.919	1.716	1.406
≥ 95 Jahre	♀	519	485	274
≥ 95 Jahre	♂	103	98	67
TOTAL		66.222	58.592	50.609

Im Total ergibt sich, dass 66.222 Versicherte unser Patientenkollektiv zusammenstellten. Mit einer Geschlechtsverteilung von 58,44 % Frauen und 41,56 % Männer. 88,45 % der Patienten gingen zum Allgemeinmediziner wobei die Geschlechtsverteilung praktisch konstant bleibt. 76,42% des Patientenkollektivs besuchten einen Facharzt wobei der Frauenanteil leicht sinkt (57,62 %) und der Männeranteil ansteigt (42,38 %).

Polymedikation bei den Allgemeinmedizinern

10488 der Patienten erfüllten die Kriterien der quantitativen Polymedikation. Dies ergibt einen Prozentsatz von 15,83 vergleicht man sie mit dem Patientenkollektiv (66.222). Dieser Prozentsatz steigt auf 17,91 an, wenn man als Vergleichsgruppe das Allgemeinmedizinerkollektiv nimmt (58.592). Aufgeteilt nach Geschlecht ergibt sich dass 19,99% der weiblichen und 14,83% der männlichen Patienten vom Allgemeinmediziner unter quantitativer Polymedikation leiden. Somit findet man bei fast jeder 5. Frau und fast jedem 7. Mann beim Allgemeinmediziner eine quantitative Polymediaktion wieder.

Folgende Graphik (Graphik 1) zeigt die Polymedikation beim Allgemeinmediziner in den verschiedenen Altersgruppen:



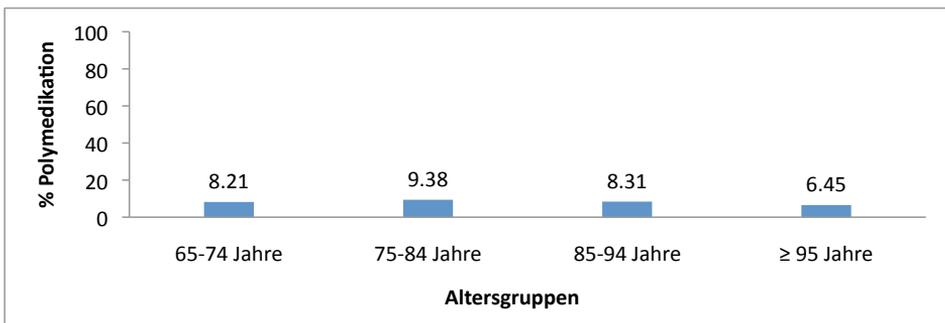
Aus der Graphik geht hervor dass es mit steigendem Alter es zu einer Zunahme der quantitativen Polymedikation kommt. Nur in der Gruppe der 95 jährigen und älter sieht man einen leichten Rückgang. Bei den 3 ältesten Gruppen liegt die Polymedikation deutlich um oder sogar über der 20 % Marke.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Allgemeinmediziner, fast jeder 5. Patient als polymediziert identifiziert wurde und bei der Altersgruppe der 85-94 jährigen sogar jeder 4. Patient die Grenze der quantitativen Polymedikation überschritt. Desweiteren sind es mehr Frauen als Männer.

Polymedikation bei den Fachärzten

Hier erfüllen 4.379 der Patienten die Kriterien der Polymedikation. Dies ergibt einen Prozentsatz von 6,61 % vergleicht man sie mit dem Patientenkollektiv (66.222). Dieser Prozentsatz steigt auf 8,65 % an, wenn man als Vergleichsgruppe das Fachartzkollektiv (50.609) nimmt. Bei der Geschlechtsverteilung sind es die Männer mit 9,59 % welche öfters 5 und mehr Arzneimittel beanspruchen als die Frauen.

Folgende Graphik (Graphik 2) zeigt die Polymedikation bei den Fachärzten in den verschiedenen Altersgruppen:



Aus der Graphik geht hervor, dass die Polymedikation in allen Alterskategorien unter der 10 % Marke bleibt. In der Gruppe der über 95 Jahre kommt es zu einem deutlichen Rückgang der Polymedikation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Fachmediziner, ein deutlich kleinerer Prozentsatz an Patienten unter die Kriterien der quantitativen Polymedikation fallen; und hier die Männer öfters betroffen sind als die Frauen.

Liste der 20 meist verschriebenen Wirkstoffen in Langzeittherapie

In den nachfolgenden Tabellen werden die 20 meist verschriebenen Wirkstoffe der Allgemeinmediziner und der Fachärzte in Langzeittherapie aufgelistet.

Tabelle 2: Liste der 20 meistverschriebenen Wirkstoffe in Langzeittherapie von den Allgemeinmedizinern erschlossen an Hand der Anzahl an Patienten

RANG	Wirkstoff	Patientenanzahl
1	Azetylsalicylsäure	6.086
2	Lorazepam	3.602
3	Levothyroxin	3.297
4	Bisoprolol	2.733
5	Atorvastatin	2.602
6	Zolpidem	2.585
7	Esomeprazole	2.470
8	Paracetamol	2.444
9	Furosemide	2.417
10	Metformin	2.282
11	Amlodipine	2.279
12	Clopidogrel	2.253
13	Kalzium, Kombinationspräparate	2.164
14	Omeprazole	2.027
15	Lormetazepam	1.840
16	Simvastatin	1.531
17	Rosuvastatin	1.508
18	Allopurinol	1.474
19	Acenocoumarol	1.459
20	Gliclazide	1.453

Tabelle 3: Liste der 20 meist verschriebenen Wirkstoffe in Langzeittherapie durch den Facharzt erschlossen an Hand der Anzahl an Patienten

RANG	Wirkstoff	Patientenanzahl
1	Azetylsalicylsäure	3.203
2	Bisoprolol	1.575
3	Atorvastatin	1.421
4	Clopidogrel	1.361
5	Levothyroxin	1.211
6	Furosemide	1.197
7	Lorazepam	1.174
8	Latanoprost (Augentropfen)	1.090
9	Kalzium, Kombinationspräparate	994
10	Timolol, Kombinationspräparate (Augentropfen)	963
11	Esomeprazole	951
12	Zolpidem	945
13	Acenocoumarol	934
14	Amlodipine	924
15	Metformin	915
16	Tiotropium bromide	798
17	Timolol (Augentropfen)	714
18	Salmeterol kombiniert mit Fluticason (zur Inhalation)	700
19	Omeprazole	665
20	Lormetazepam	645

Bei den Allgemeinmedizinern werden an 8.027 Patienten potentiell unangemessene Medikamente verschrieben. Dies ergibt einen Prozentsatz von 13,69%. Hiermit erhält jeder 8. Patient in der Allgemeinarztpraxis ein solches Arzneimittel. Bei den Fachärzten sind es 2.764 Patienten (5,26 %), welche potentiell unangemessenen Wirkstoffe erhalten und somit jeder 18. Patient. Sowohl bei den Allgemeinmediziner als auch bei den Fachärzten werden beim Vergleich mit den Negativlisten von Beers und Laroche ausschliesslich mittel- und kurzwirkende BZD oder Benzodiazepin ähnliche Substanzen wiedergefunden: Lorazepam (Temesta®), Zolpidem (Stilnoct®) und Lormetazepam (Loramed®).

Arzneimittelausgaben

Tabelle 4: Arzneimittelausgaben im Jahr 2008: Vergleich Allgemeinmediziner und Fachärzte

	Allgemeinmediziner	Fachärzte
In Rechnung erstellte Gesamtausgaben (= Brutto)	44.878.387	32.394.082
Zurückgestattete Gesamtkosten (= Netto)	37.572.887	28.296.373
In Rechnung erstellte Kosten pro Patient (= Brutto)	765,95	638,11
Zurückgestattete Kosten pro Patient (= Netto)	641,26	559,12

Bei den Arzneimittelausgaben liegen die zurückgestatteten Gesamtkosten knapp 9 Millionen höher beim Allgemeinmediziner als beim Facharzt; folglich sind auch die zurückgestatteten Kosten pro Patient höher beim Allgemeinmediziner als beim Facharzt.

Diskussion

Beim Vergleich der Ergebnisse der Allgemeinmediziner mit den Fachärzten ergibt sich folgende Tabelle 5:

Allgemeinmediziner		Fachärzte
572	Anzahl der Ärzte	1020
399.401	Ausgestellte Rezepte	272.197
58.592	Anzahl an Patienten	50.609
641,26 €	Kosten pro Patient	559,12 €
13,69 %	% unangemessenen Arzneimittel	5,46 %
17,91 %	% Polymedikation	8,65 %

Die Fachärzte (N=1080) stellen einen Anteil von 65,38% aller Mediziner und erstellen 40,53% aller Rezepte für erstattungsfähige Medikamente (N=272.197). Die Allgemeinmediziner (N=572) repräsentieren 34,62% aller Mediziner, und zugleich stammen aber 59,47% aller Rezepte (N=399.401) aus deren Feder. Ähnliche Daten kommen aus Österreich, wo man davon ausgeht dass 60-80% aller ambulant verschriebenen Rezepte vom Allgemeinmediziner stammen [19]. Die Nettoausgaben pro Patient sind höher beim Allgemeinmediziner. Wird bei einem Patient beim Facharzt 559,12 Euro im Jahr von den Krankenkassen erstattet, so sind es bei den Allgemeinmediziner 641,26 Euro. Die potentiell unangemessenen Arzneimittel werden doppelt so oft von den Allgemeinmediziner ausgestellt. Die niedrigere Frequenz in der Gruppe der Fachärzte ist sicherlich durch das inhomogene Zusammensetzen dieser Gruppe bedingt; geht man davon aus dass die verschiedenen Fachärzte hauptsächlich Arzneimittel ihres Fachgebietes verschreiben. Auch die deutlich höheren Zahlen bei der Polymedikation findet man bei den Allgemeinmediziner. Hierfür kann es mehrere Erklärungen geben. Eine Allgemeinarztpraxis ist für den Patienten oft die erste Anlaufstelle und die Hausärzte stehen in engerem Kontakt zum Patienten als die Fachärzte. Dies gibt dem Hausarzt die Möglichkeit öfters neue Therapien zu verordnen. Die Allgemeinmediziner sehen sich dem Patienten verpflichtet jede einzelne

Erkrankung bestmöglich und den Leitlinien entsprechend zu therapieren. Hierfür werden alle zu Verfügung stehenden pharmakologischen Therapien genutzt. Öfters werden auch die angesetzten Therapien der verschiedenen Fachärzte vom Allgemeinmediziner einfach weiter verordnet und werden so zur Dauertherapie für den Patienten. Die Bewohner der meisten Pflegeheime und Altenheime werden durch Hausärzte versorgt, was eine weitere Ursache für die höheren Werte der Allgemeinmediziner sein kann.

Hieraus schließt sich, dass von der Population der 65-Jährigen und älteren dem Allgemeinmediziner eine zentrale Rolle in der Verschreibung von rezeptpflichtigen Medikamenten zukommt. Der Hausarzt stellt ein wichtiges Glied bei der pharmakologischen Versorgung von älteren Patienten und hier vor allem der hochbetagten Patienten dar.

Beurteilung der Methode

Die Auswertung der potentiell unangemessenen Arzneimittel im Alter wie in der Studie durchgeführt, ist nicht ohne Einschränkung. Zum einen sind die Kriterien auf die diese Studie basieren in Frankreich und in den USA ausgearbeitet worden, und somit nicht unmittelbar auf unser Land übertragbar. Zum anderen, wurden bei dieser Studie nur die 20 häufigsten Medikamente der Allgemeinmediziner und Fachärzte den Negativlisten von Beers und Laroche gegenübergestellt. Das Ergebnis spiegelt nicht alle Verordnungen von potentiell unangemessenen Medikamenten wieder, sondern ist lediglich eine Abbildung der meist verschriebenen. Das Nichterscheinen anderer potentiell ungeeigneten Wirkstoffen in der Auswertung, schliesst deren Gebrauch im medizinischen Alltag somit nicht aus.

Die angewandte Methode bei der quantitativen Polypharmazie ist auch nicht ohne Bedenken. Die pharmakologische Therapie bei den ≥ 65 -Jährigen allein auf Grund der quantitativen Polypharmazie zu beurteilen wäre falsch. Dies würde bedeuten dass alle Patienten über 65 Jahre um keinen Schaden zu erleiden, nicht mehr als 5 Medikamente gleichzeitig einnehmen dürfen. Doch oft kommt die grössere Anzahl an Wirkstoffen dem Patienten zu Gute und gibt ihm eine höhere Lebensqualität und Lebenserwartung. Voraussetzung ist, dass die pharmakologische Therapie gezielt ausgewählt wird und dem Allgemeinzustand und der zu erwartenden Lebensdauer des Patienten angepasst wird.

Aus den Daten welche für die epidemiologische Studie genutzt wurden, konnten keine klinischen oder medizinischen Informationen gewonnen werden. Dies führte zu einer weiteren Einschränkung der Studie. Es fehlt an einem klaren Zusammenhang zwischen der Polypharmazie und dem Gebrauch von potentiell unangemessenen Arzneimitteln, und deren Auswirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten. Des Weiteren ist es nicht möglich sich aus den Datenquellen zu vergewissern, dass die Patienten die Medikamente tatsächlich einnehmen.

Schlussfolgerung

Die Arbeit stellt die Verschreibungsgewohnheiten der Mediziner in Luxemburg, bei den 65 jährigen und älteren Patienten dar. Sie belegt, dass sowohl der Allgemeinmediziner als auch der Facharzt für die Entstehung der Polymedikation in der Geriatrie mitverantwortlich sind. Die Studie hat gezeigt, dass es unter den Ärzten vor allem die Hausärzte sind, die häufiger Kontakt zu den Patienten haben und mehr Rezepte ausstellen, dadurch auch die vermehrte Polymedikation und potentiell unangemessene Medikation resultieren können. Des Weiteren zeigte die Studie, dass es unter den Ärztegruppen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei der Polymedikation gibt; bei den Hausärzten sind es v.a. Frauen und hochbetagten; bei den Fachärzten v.a. Männer und „young-old“. Sowohl Hausärzte als auch Fachärzte verschreiben potentiell unangemessene Medikamente, wobei diese aber zweimal häufiger bei den Hausärzten vorzufinden war. In dieser Arbeit wurden ausschliesslich BZD als potentiell unangemessene Medikamente identifiziert. Die Frage bleibt offen, inwieweit man zu einem anderen Ergebnis gekommen wäre, wenn man nicht nur die „Top 20„ Arzneimittel mit den Negativlisten von Beers und Laroche verglichen hätte.

Ausblick

Die vorliegende Studie könnte ein wichtiger Ansatzpunkt sein um generelle Verschreibungsgewohnheiten der Mediziner bei älteren Patienten kritisch zu hinterfragen. Man muss sich fragen ob die Allgemeinmediziner ihrer zentralen Rolle bei der Polymedikation und Arzneimitteltherapie bewusst sind. Eventuelle Sensibilisierungsmaßnahmen könnten im Sinne einer Prävention sinnvoll sein. Um das konkrete Ausmaß der Polymedikation im klinischen Alltag zu erforschen, wäre eine spezielle Befragung / Studie direkt am Patientenkreis vorzunehmen.

Literaturverzeichnis

1. Kojda G. *Der geriatrische Patient in der Apotheke*. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2000;.
2. CMSS, *administration du contrôle médical de la sécurité sociale*.
3. Hanlon JT, et al. *Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients*. J Am Geriatr Soc 2001; 49(2): 200-209.
4. Burkhardt H, Wehling M. *Difficulties in pharmacotherapy of the elderly*. Der Internist 2010; 51(6): 737.
5. Steinman MA, et al. *Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People*. J Am Geriatr Soc 2006; 54(10): 1516-1523.
6. Spinewine A, et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* The Lancet 2007; 370(9582): 173-184.
7. Bjerrum L, et al. *Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen A prescription database study*. Eur J Clin Pharmacol 1998; 197-202.
8. Bjerrum L, et al. *Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database*. Eur J Clin Pharmacol 1997; 7-11.
9. Steinman MA, et al. *Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People*. J Am Geriatr Soc 2006; 54(10):1516-1523.
10. Veehof L, et al. *The development of polypharmacy. A longitudinal study*. Family Practice 2000; 17(3): 261 - 267.
11. Dovjak P. *Polpharmazie im Alter - Medikation mit und zwischen den Leitlinien*;
http://www.lkh-gmunden.at/media/Polypharmazie_im_Alter141107.pdf.
12. Drenth-van Maanen AC, et al. *Prescribing Optimization Method for Improving Prescribing in Elderly Patients Receiving Polypharmacy: Results of Application to Case Histories by General Practitioners*. Drugs & Aging 2009; 26(8): 687-701.
13. Laroche ML, et al. *Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française*. Rev Méd Int 2009; 30(7): 592-601.
14. Aparasu R, Mort JR. *Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review* Ann Pharmacother 2000; 34(3): 338-346.
15. Beers MH, et al. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents*. Arch Intern Med 1991; 151: 1825 - 1832.
16. Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. *Arzneimitteltherapie im Alter*. Der Internist 2009; 1415-1424.

17. Fick DM, et al., *Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts*. Arch Intern Med 2003; 163(22): 2716-2724.
18. Sönnichsen. *Polypharmakotherapie-mehr Medikamente, weniger Gesundheit?* Ger J Fam Med 2011; 87: 108-110.

Le sport pour cardiaques à Luxembourg: moteur des sports de santé

Heart physical sport in Luxembourg Promoter of health sports

Delagardelle C

Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg

Corresponding author

Dr Charles Delagardelle
Service de Cardiologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé,
L-1210 Luxembourg

Abstract

30 years of organized ambulatory heart sport in Luxembourg Promoter of health sports.

For more than 30 years both mortality and morbidity due to coronary artery disease (CAD) are significantly decreasing (> 70 %) in the western world. This achievement is due to multiple interventions in the direct treatment of CAD and, especially, in fighting its risk factors: smoking, high blood pressure, hypercholesterolemia and physical inactivity. In 1984 the first ambulatory heart sport group (phase 3 of cardiac reeducation) was founded in Luxembourg City, followed in 1991 by a section in Esch/Alzette and in 2002 by a 3ème section in Ettelbrück. These phase 3 cardiac sport groups (= chronic phase) are organized by some committed patients working on a voluntary basis and performing a professional job. Paradoxically these phase 3 groups preceded the phases 1 and 2 (= “in hospital” and subacute) of cardiac rehabilitation. However, in a parallel way ambulatory phase 2 physical activity (PA) was started in the main hospitals in Luxembourg City (Centrum), Esch/Alzette (South) and Ettelbrück (North). In 2002 a cornerstone study by Myers et al proved that physical fitness is the most determinant of survival both for healthy people and for cardiac patients:

The better the fitness, quantified in METs, the better the prognosis and this fact is the basis for the application of sports therapy in cardiac and most other patients.

An important epidemiological study published in 2012 by Lee et al in Lancet analyzed the effects of physical inactivity (PI) all over the world: 4 important diseases were studied: CAD, breast cancer, colon cancer and type 2 diabetes. The effects of PI are most pronounced in colon cancer followed by diabetes 2, breast cancer and then CAD. As a mean about 9 % of all deaths -5.9 million in 57 million deaths/year worldwide- are caused by PI and for Luxembourg 12.9 %. This cornerstone study can serve as rationale for physical therapy (PT) intervention in oncology, diabetes and CAD. It is noteworthy that the basic RF are more or less the same for the chronic diseases investigated in this study.

Since the beginning of the new century PT has become an integral part of the strategies for cancer prevention and treatment. This option has been studied thoroughly first in breast cancer, later also in colon, prostate, and bronchial cancers etc. In primary prevention regular medium intensity training decreases the incidence of cancers by about 20-30 %. For patients with proven cancers the application of PA as treatment option is more complicated compared to patients with cardiac problems since cancer patients often have to undergo surgery, then chemo- and/or irradiation therapy. All these interventions and their side effects have to be considered before applying PA. Above the physical alterations most cancer patients have to face anxiety and depression problems. PT improves the outcome between 15-25% and plays an important role in improving the psychological problems of the cancer patients.

Since 10 years several oncologists in Luxembourg became interested in PA as a therapeutic option for their patients. They contacted the cardiologists and physiotherapists in charge of cardiac reeducation and progressively programs for PA in oncology were launched also in Luxembourg.

Meanwhile several groups of cancer patients offer regular PT programs. In 2014 a stock concerning the different health sport activities in Luxembourg was taken by a young researcher of the Luxembourg Institute of health (LIH). 11 different associations are active; the most important and best organized are the cardiac sports groups, but there are also several oncologic, neurologic and orthopedic sports groups. A target for the coming years is to confer a robust infrastructure to all these associations following the model used by the cardiac groups. For the next year all these groups should be integrated into the Federation of Health Sports of the national Olympic Committee.

Key Words

Ambulatory cardiac rehabilitation, physical fitness, physical inactivity, sport therapy in oncology, organization of health sports in Luxembourg

30 ans de groupes sportifs pour cardiaques à Luxembourg Moteur des sports de santé.

Au contraire de nos pays voisins, disposant pour la plupart de cliniques de rééducation cardiaque, on a commencé au Luxembourg d'abord avec la rééducation chronique (phase 3) organisée par l'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs pour Cardiaques (ALGSC). Après le démarrage à Luxembourg-Ville (Centre), en 1984, une section a été fondée en 1992 à Esch-sur-Alzette (Sud) et, finalement, une 3ème section en 2002 à Ettelbrück (Nord). Parallèlement la rééducation cardiaque en phase aiguë (phases 1-2) s'est établie dans les grands hôpitaux luxembourgeois. En se basant sur les chiffres exacts pour 2014 du Centre Hospitalier de Luxembourg avec 393 nouveaux patients on peut extrapoler qu'il y a environ 800 nouveaux patients par an qui participent à une rééducation cardiaque phase 2 au Luxembourg.

Pendant la même période, on a assisté à des changements importants dans les habitudes de sport loisir au Luxembourg: d'un côté l'éclosion de nombreux centres et salles à visée commerciale, de l'autre côté de nombreuses communes offrant des activités loisirs notamment pour seniors. La majorité des nombreux patients cardiaques n'adhèrent **pas** au sport pour cardiaques organisé par l'ALGSC, mais un pourcentage non négligeable pratique du sport dans ces autres structures. En tenant compte d'une fluctuation naturelle liée surtout à l'âge, on constate que, depuis une vingtaine d'années, le nombre de sportifs cardiaques organisés reste plus ou moins pareil. Par contre, les activités ont été diversifiées, et 6 différentes disciplines sportives sont actuellement offertes dans les 3 sections de l'ALGSC, c.-à-d. la gymnastique classique, la marche à pied (footing), la natation, le cyclisme, l'aquagym et la marche nordique.

Depuis une dizaine d'années, on assiste à une préférence nette pour les sports aquatiques. Ceci est en premier lieu dû à l'âge moyen croissant des sportifs cardiaques, qui ont souvent des problèmes ostéo-articulaires et musculaires avec la conséquence que les sports aquatiques, natation et aquagym, sont plus faciles et agréables (1).

Bien que l'ALGSC n'ait pas fini son développement, elle a montré au cours des 30 dernières années qu'une organisation de bénévoles peut travailler de façon très efficace. Ensemble avec des cardiologues, kinésithérapeutes, infirmier(ère)s et autres dirigeants, un groupe de patients cardiaques très engagés a mis en place une organisation performante, regroupant les 3 secteurs de santé du Luxembourg

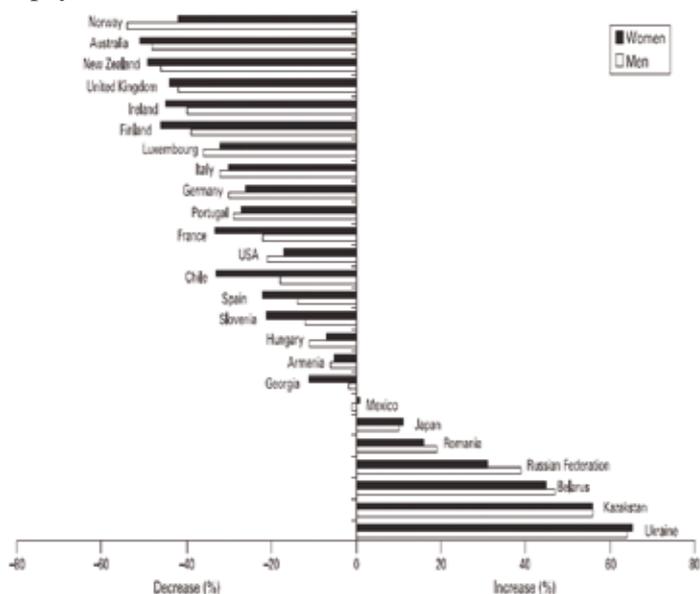
et fonctionnant de façon professionnelle. Sans doute le support financier du ministère de la santé a joué un rôle important, mais c'est en premier lieu l'engagement des dirigeants bénévoles qui est à la base de ce succès.

Désormais l'ALGSC s'investit à aider les autres organisations luxembourgeoises proposant des sports de santé. Cet engagement s'est développé, quasi de façon naturelle, depuis une bonne dizaine d'années. Grâce à une initiative de l'Œuvre Nationale de Secours Grande-Duchesse Charlotte, un état des lieux des groupes sportifs de santé a été dressé en 2014 dont il ressort qu'il existe déjà un nombre non négligeable d'associations de sport de santé au Luxembourg, qui sont, cependant, pour la plupart des structures encore assez fragile (2). Il est souhaitable de tout mettre en œuvre pour leur conférer les mêmes infrastructures solides et les supports financiers qui ont été à l'origine du succès durable de l'ALGSC.

Données épidémiologiques cardiologiques avec référence spéciale au Grand-duché de Luxembourg

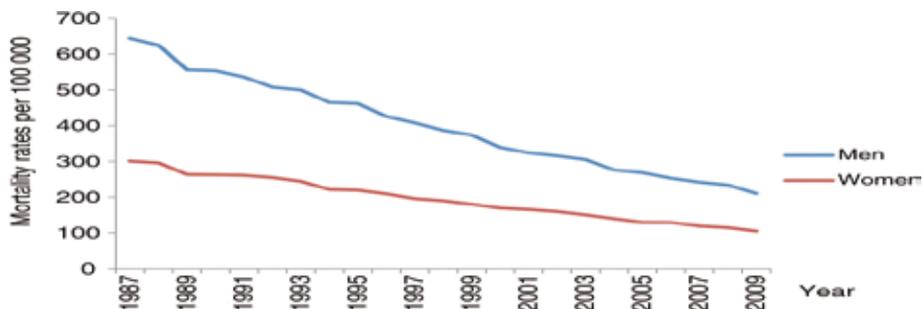
Depuis une trentaine d'années la mortalité et la morbidité des maladies cardiaques diminuent progressivement dans les pays de l'Ouest, en particulier au Grand-Duché de Luxembourg (Figure 1) (3). L'amélioration spectaculaire de l'âge moyen de la population luxembourgeoise, qui ne cesse d'augmenter, est, en premier lieu, due à l'amélioration du traitement des maladies cardio-vasculaires. La survie moyenne a encore augmenté entre 2000-2012 : pour les femmes de 81,3 à 83,8 et pour les hommes de 74,6 à 79,1 ans (4).

Figure 1. Changement de mortalité à la suite d'une maladie coronarienne chez les hommes et les femmes âgés entre 35 et 74 ans, entre 1990 et 2000 dans une sélection de pays (3)



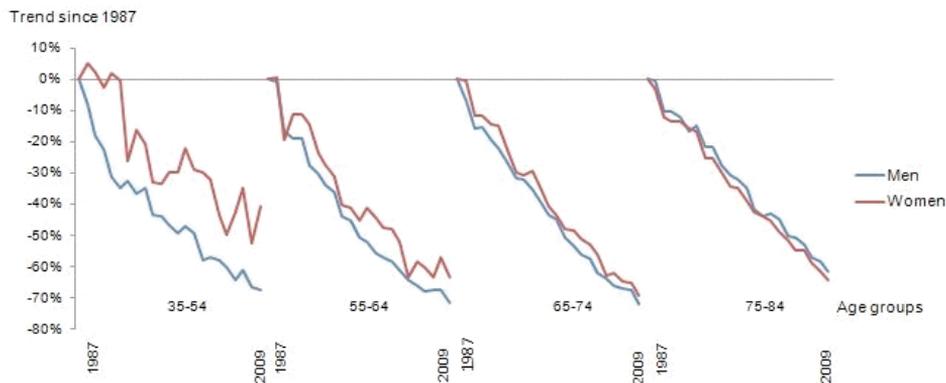
De nombreuses publications ont confirmé cette évolution favorable dans tous les pays de l’Ouest. Une publication suédoise récente montre que la mortalité par maladie coronarienne continue à diminuer depuis 1987 pour les hommes et les femmes, et ceci pour toutes les tranches d’âge

Figure 2 (5). Tendence de la mortalité « coronarienne » en Suède de 1987 à 2009 (5)



Trends in age-adjusted mortality rates from coronary heart disease mortality for adults aged 35–84 years in Sweden from 1987 to 2009.

Berg *et al.* *BMC Cardiovascular Disorders* 2014 **14**:9
doi:10.1186/1471-2261-14-9



Trends in age-specific mortality rates from coronary heart disease mortality for adults aged 35–84 years in Sweden from 1987 to 2009.

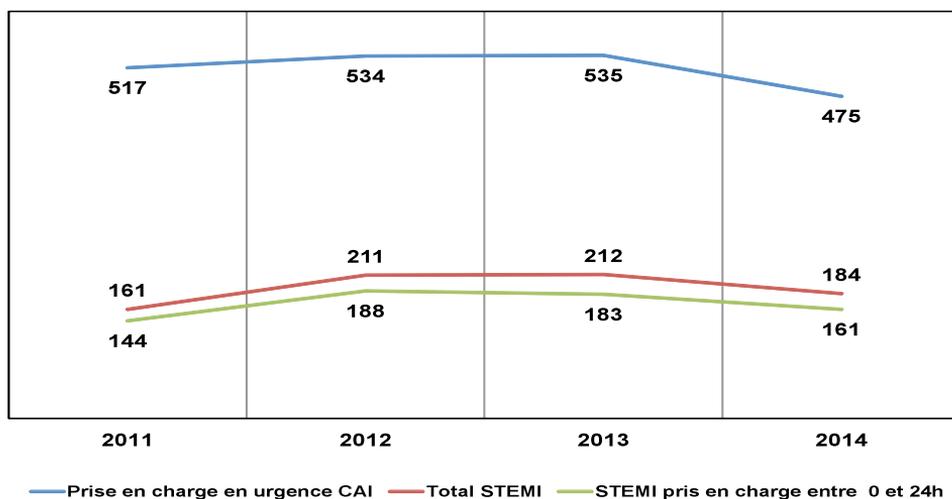
Berg *et al.* *BMC Cardiovascular Disorders* 2014 **14**:9
doi:10.1186/1471-2261-14-9

Malheureusement, la mortalité coronarienne continue à augmenter significativement dans les pays de l’Est, dans les pays en voie de développement surtout au Moyen-Orient, ainsi qu’en Inde et en Chine, de sorte que, sur le plan mondial, le fléau de la maladie coronarienne est loin d’être maîtrisé.

Concernant l'incidence de la **morbidité** coronarienne dans les pays de l'Ouest, on observe la même tendance que celle décrite pour la mortalité. Prenons l'exemple du Grand-Duché où les urgences coronariennes du pays entier sont traitées dans un seul centre de cardiologie invasive, l'Institut National de Chirurgie Cardiaque et de Cardiologie Interventionnelle (INCCI). Parmi d'autres avantages, cette infrastructure exemplaire permet une analyse détaillée de l'incidence annuelle des urgences coronariennes: infarctus et syndromes coronariens aigus. Entre 2013 et 2014, le nombre d'interventions urgentes a diminué de 12%) et cette tendance continue en 2015.

Figure 3. Urgences en Cardiologie Interventionnelle de l'INCCI

Urgences en Cardiologie interventionnelle de l'INCCI de 2011-2014



Depuis le début du 21ème siècle, on connaît cette évolution favorable p. ex. facteurs de risque (FR), c.à.d. sédentarité, tabagisme, mauvaises habitudes alimentaires, diabète, etc. (Figure 4). En revanche, l'évolution péjorative dans les grands pays d'Asie et de l'Europe de l'Est est due à une explosion de ces FR.

Figure 4. Prévention des décès d'origine « coronarienne » par les traitements et les modifications des facteurs de risque aux Etats-Unis (3)

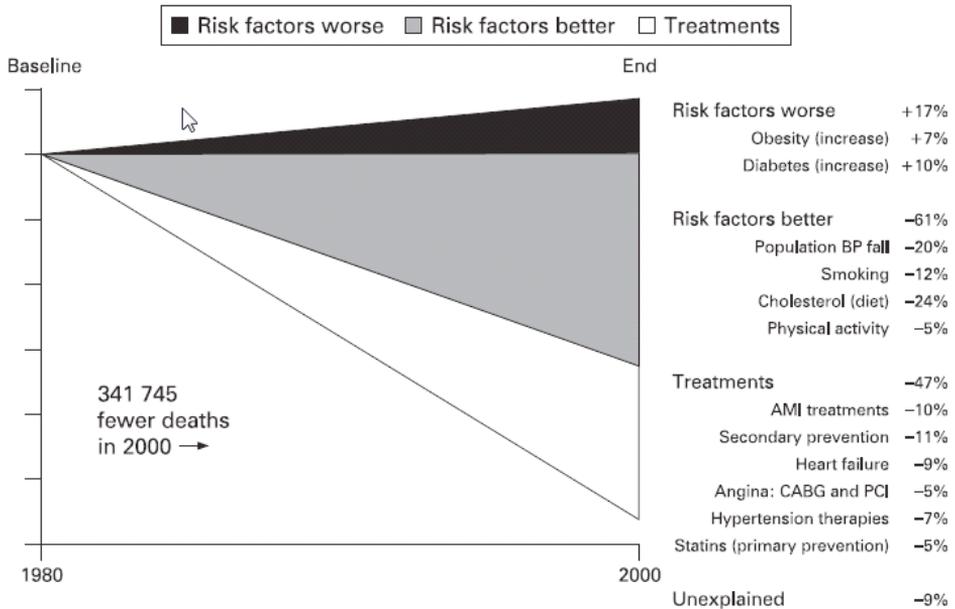
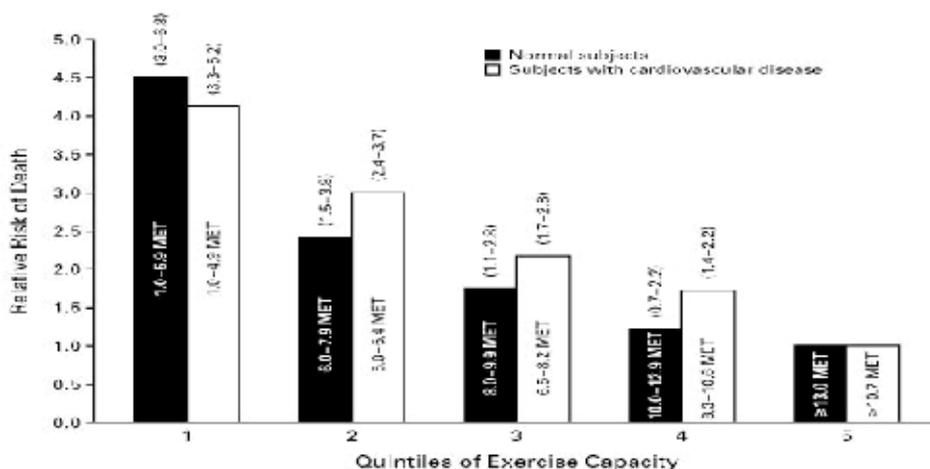


Figure 2 Coronary heart disease deaths prevented or postponed by treatments and risk factor changes in the United States population, 1980–2000. AMI, acute myocardial infarction; BP, blood pressure; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention.

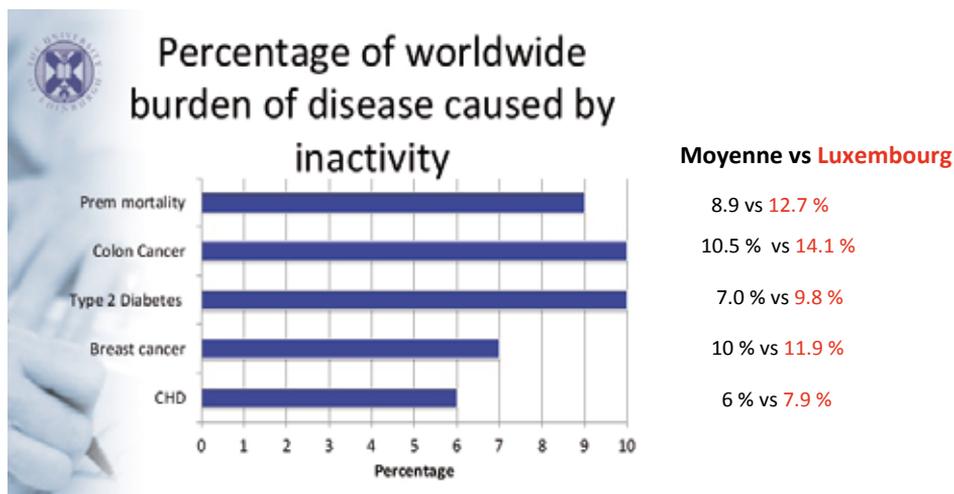
Depuis les années 50, de nombreuses études ont montré que la survie ainsi que la qualité de vie sont dépendantes de la capacité de travail (fitness) mesurée soit en VO₂max respectivement METS ou en Watts. On sait que la fitness joue un rôle déterminant dans la survie tout court. C'est justement l'amélioration de cette fitness qui est à la base du sport pour cardiaques. Dans une étude phare - une des études les plus citées de l'histoire de la médecine moderne- où 6132 sujets avaient été inclus, la capacité de travail exprimé en METS (1 MET = consommation d'oxygène au repos = 3.5 ml/kg/min ; 6 METS =1 00 Watts et 10 METS = 200 Watts sur cycloergomètre) est le facteur le plus important pour la survie des sujets sains et des patients avec une maladie coronarienne (7). Elle joue un rôle plus important que les facteurs de risque classiques: hypertension artérielle (HTA), tabagisme, hypercholestérolémie et diabète 2, et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Figure 5. Plus la capacité de travail est élevée, plus le risque de décès est diminué (7)



La sédentarité, autrement dit, l'**inactivité physique** chronique constitue un facteur de risque important. En 2012, une grande étude épidémiologique anglaise a analysé les effets de l'inactivité physique dans le monde entier et 4 pathologies fréquents ont été étudiées : CAD, cancer du sein, cancer du colon et diabète 2 (9) Le Grand-Duché de Luxembourg y figure également, et les chiffres le concernant sont mis entre parenthèses. Les auteurs ont montré que l'inactivité physique est responsable de 6 % (7,9% pour le GD) des maladies coronariennes, 7 % (9,8%) du diabète, 10 % (11,9%) du cancer du sein et 10,5% (14.1%) du cancer du côlon. En 2008, l'inactivité physique a causé 9% (12,7%) de la mortalité précoce dans le monde entier, en chiffres 5,3 millions des 57 millions décès mondiaux par an. A noter que les pourcentages du Luxembourg sont partout au-dessus de la moyenne. Selon cette étude, plus de 12% de la mortalité précoce pourraient être évités au Luxembourg si l'activité physique était augmentée de façon significative. Les auteurs concluent, entre autres, que si l'inactivité physique était diminuée de 10-25%, entre 0,53 et 1,3 millions de décès-sur les 53 millions de décès annuels dans le monde entier- pourraient être évités.

Figure 6. Effets de l'inactivité physique sur la mortalité précoce pour 4 pathologies fréquentes avec référence spéciale au Luxembourg (9)



Le développement du sport en oncologie

Depuis le début du 21^{ème} siècle, on s'est rendu compte que non seulement les maladies cardio-vasculaires chroniques peuvent être améliorées par le « médicament sport », mais également d'autres maladies chroniques fréquentes; toutes des « maladies du siècle » : cancer, diabète, obésité, BPCO, dépressions, maladies démentielles et autres.

Les principaux FR pour toutes ces maladies chroniques, cardio-vasculaires, oncologiques, métaboliques (diabète et obésité), pulmonaires (BPCO) sont les mêmes : tabagisme, éthylisme, sédentarité et malbouffe (« junkfood ») avec, certes, une hiérarchie variable dans les différentes maladies.

La mortalité et la morbidité par maladies cancéreuses sont très élevées et d'aucuns pensent qu'elles pourront dépasser dans une dizaine d'années les maladies cardio-vasculaires actuellement encore en tête de liste au Luxembourg. Au Canada, 40 % des femmes et 45 % des hommes développent un cancer au cours de leur vie, mais seulement 25 % de la population en meurent (8). A Luxembourg, ces chiffres sont probablement comparables.

Au contraire des maladies cardio-vasculaires, qui sont acceptées par la population, le diagnostic **cancer** est considéré de mauvais augure et donne souvent lieu à une réaction de panique et de désespoir alors que le pronostic d'une insuffisance cardiaque avancée est moins bon que celui de la plupart des maladies oncologiques. Dans ce contexte, il faut souligner que les thérapies médicamenteuses en oncologie peuvent causer d'importants effets secondaires.

L'histoire récente du développement du sport en oncologie présente certaines analogies avec le développement du traitement par activité physique de l'insuffisance cardiaque parmi lesquelles la plus remarquable est probablement l'hérésie de l'avoir introduit.

Cependant la situation en oncologie est nettement plus compliquée qu'en cardiologie vu le grand nombre de cancers différents. Tout comme en cardiologie, il y a eu d'abord beaucoup de petites études avec un nombre limité de patients. Cependant, les résultats provenant de quelques grandes études américaines « lifestyle » ont eu un effet catalyseur. C'est le cancer du sein qui a été le premier à être analysé en détail dans de grandes études de cohortes, comme la « Nurses Health Study » et la « Collaborative Women's Longevity study (10,11,12). Elles figurent, entre autres, dans une méta-analyse avec plus de 12000 patientes qui a montré que les femmes, qui se soumettent à une activité physique régulière améliorent leur survie et leur qualité de vie (13)

On a assez vite compris que les effets ne sont pas les mêmes pour tous les types de cancer; certains cancers sont plus susceptibles, alors que d'autres répondent nettement moins bien au traitement par activité physique. Pour les patients oncologiques d'autres problèmes jouent un rôle important: tolérance de la chimio- ou de la radiothérapie, inappétence, perte de poids, faiblesse, anémie, perte de cheveux etc. L'activité physique doit être appliquée et dosée en fonction de toutes ces complications. Souvent, l'âge moyen des patients oncologiques est moins élevé qu'en cardiologie. Une autre différence fondamentale est que certains cancers peuvent guérir de façon définitive, et l'indication pour le médicament sport devra être réévaluée tout en considérant que les récurrences peuvent également être diminuées par l'activité physique.

Parmi les types de cancer fréquents, ce sont surtout les cancers du sein, du côlon et de la prostate qui réagissent bien à l'activité physique et qui ont livré des preuves scientifiques (10). Des recherches cliniques dans le monde entier fournissent régulièrement de nouveaux résultats importants. Il y a une explosion des études concernant la prévention primaire et secondaire. Evidemment il faut considérer le stade d'avancement de la maladie cancéreuse (14).

Les effets positifs de l'activité physique concernant la survie, c.-à-d. en prévention secondaire dans les différents types de cancer, sont considérables (Tableau 1) : entre 20-30% pour les cancers du côlon, du sein, du poumon, de l'estomac et du pancréas, entre 10-20 % pour le cancer de la prostate et les ovaires. L'activité physique a également un effet de prévention primaire pour les différents cancers (10).

Tableau : Efficacité de l'AP dans la prévention du cancer

Cancer Site	Average Risk Reduction	Level of Scientific Evidence**	No. of Studies
Colon	20-25%	<i>Convincing</i>	>60
Breast (postmenopause)	20-30%	<i>Probably</i>	>76
Endometrium	20-30%	<i>Probably</i>	>20
Breast (premenopause)	27%	<i>Limited suggestive</i>	>33
Prostate	10-20%	<i>Limited suggestive</i>	>20
Lung	20-40%	<i>Limited suggestive</i>	>20
Ovary	10-20%	<i>Limited suggestive</i>	>20
Pancreatic	40-50%	<i>Limited suggestive</i>	>20
Gastric	30%	<i>Limited suggestive</i>	>15

Data summarized from:

Friedenreich et al. (2004); Tardon et al. (2005); Miles, 2007; Olsen et al. (2007); Voskuil et al. (2007); WCRF/AICR (2007)**; Gierach et al. (2009); Harriss et al. (2009); Leitzmann et al. (2009b); Wolin et al. (2009); Bernstein et al. (2010); Friedenreich et al. (2010a); Lynch et al. (2011); Speck et al. (2011); Loprinzi et al. (2012)

La promotion du Sport-Santé au Luxembourg

En octobre 2012, les problèmes des sports de santé du Luxembourg avaient été présentés lors d'une table ronde organisée par l'Œuvre Nationale de Secours Grande-Duchesse Charlotte. Suite à cette réunion, l'Œuvre a décidé de financer un projet pour faire un état de lieux à Luxembourg. Ce travail a été confié au Laboratoire de Recherche en Médecine du Sport du « Luxembourg Institute of Health » (LIH), ancien CRP-Santé (Centre de Recherche Publique). Un bilan numérique et une analyse critique des structures existantes au Luxembourg ont été présentés à la fin de l'année 2014 (2).

A l'instar de l'ALGSC, plusieurs autres associations de sport de santé ont été créés au Luxembourg et proposent des activités physiques thérapeutiques pour des patients atteints de cancer (Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs Oncologiques, Europa Donna Luxembourg, Fondation Cancer), d'obésité (Groupe Sportif Obésité, Movin' Kids, De Wibbel), de maladies neurologiques et de maladies rares (Multiple Sclérose Lëtzebuerg, Parkinson Luxembourg, « Blëtz », ALAN (Maladies Rares) ainsi que de maladies orthopédiques (Luxemburger Hüft- und Kniesportgruppe).

Entre-temps, les groupes sportifs pour les patients oncologiques continuent leur expansion et sont en train de diversifier leur offre de disciplines sportives. Le Groupe Sportif Obésité a également une activité hebdomadaire régulière et collabore étroitement avec l'ALGSC au niveau des sports aquatiques, particulièrement adaptés aux patients obèses.

Pour les maladies chroniques neurologiques fréquentes, la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques, la situation est plus difficile. Les neurologues, autrefois très sceptiques, ont accepté entre-temps le principe que l'AP peut avoir des effets positifs. Un dosage individuel élaboré du médicament « sport », qui est important dans tous sports de santé, est absolument indispensable dans les maladies neurologiques. Un autre domaine neurologique à parfaire est l'organisation de la prévention secondaire phase 3 des nombreux patients qui ont subi un accident vasculaire cérébral et qui ont bénéficié d'une rééducation phase 2 soit au centre de réhabilitation Kirchberg (« Rehazenter ») ou de la clinique de Steinfort. Ces patients, à très haut risque, pourront bien profiter d'une activité physique régulière à long terme et, heureusement, une association de patients post AVC (« Blëtz ») s'est constituée il y a 1 an.

Dans le domaine neurologique et plus encore dans le domaine des maladies rares (ALAN = Association luxembourgeoise d'aide pour les personnes atteintes de maladies neuromusculaires et les maladies rares), une contribution « idéaliste » et engagée des neurologues et autres spécialistes ainsi que des kinésithérapeutes spécialisés est une condition « sine qua non » pour faire avancer le projet.

Les groupes sportifs orthopédiques se sont constitués depuis quelques années, sans trop de bruit médiatique, et fonctionnent de façon très efficace. Certains de ces patient(e)s pourront être considéré(e)s comme guéri(e)s après une activité de 6-12 mois et, dans ce sens, ils sont différents de la plupart des autres sportifs de santé, porteurs de maladies chroniques.

Il y a 2 grands absents dans cette liste : les diabétiques type 2 et les patients avec BPCO.

Sans doute de nombreux diabétiques pratiquent régulièrement du sport. Comme le diabète de type 2 est un facteur de risque coronarien très important, ces patients peuvent être assimilés aux « coronariens ». Depuis plus de 15 ans les responsables de l'ALGSC ont proposé à l'Association des Diabétiques d'intégrer tout simplement leurs patients dans les groupes sportifs pour cardiaques. Sur un plan plus pratique, les cardiologues de l'ALGSC ont emmené leurs patients diabétiques mais, hélas, malgré d'assez nombreux essais, ces « sportifs diabétiques » ne se sont pas montrés assidus. On doit constater un vrai échec qui est difficile à comprendre. Cependant, la porte reste ouverte pour de futures initiatives.

Pour les patients avec maladies pulmonaires chroniques, surtout les nombreux patients avec BPCO, il n'existe toujours pas de groupes ambulatoires de sport de santé. En Allemagne, ces groupes fonctionnent depuis des années, même si le réseau de groupes n'est pas comparable aux groupes cardiaques. Néanmoins une activité physique régulière et adaptée constitue une intervention thérapeutique

très efficace pour ces patients (15). Il faudra mobiliser les pneumologues luxembourgeois pour s'engager dans cette voie, et l'ALGSC est prête à leur apporter un soutien logistique.

Comment améliorer l'organisation des différentes associations de sport de santé au Luxembourg

Pour plusieurs raisons, la médecine préventive est un parent plutôt pauvre dans l'organisation de la santé du Luxembourg. Les raisons principales sont l'absence d'une faculté de médecine et la dominance de la médecine libérale. L'ALGSC a été le premier projet concret de médecine préventive financé depuis 1991 par le Ministère de la Santé. Il faut souligner que sans ce soutien, l'association n'aurait guère pu pérenniser ses activités pendant plus de 30 ans.

Un certain nombre de petits groupes relevant d'autres pathologies chroniques se sont progressivement formés, et l'ALGSC leur a offert son soutien. Sur le plan pratique la contribution la plus efficace a été fournie par plusieurs monitrices/moniteurs de l'ALGSC en dirigeant des séances d'entraînement et, parallèlement, une collaboration entre les médecins spécialistes responsables s'est établie. Le problème majeur de tous ces groupes est de trouver des moyens financiers pour garantir et pérenniser une activité continue. Malgré les temps d'austérité et la situation financière étatique difficile, un support du Ministère de la Santé, ainsi que du Ministère des Sports, nous semble la seule démarche viable. En comparant avec les dépenses de plus en plus exubérantes des traitements médicamenteux, le coût d'un tel subside est plus que modeste. Tous les sports de santé ont comme dénominateur commun que l'apport du « médicament sport » constitue un vrai surplus thérapeutique, tant sur le plan de la mortalité que sur celui de la morbidité. Il faut bien se rendre compte que les effets de l'activité physique dépassent souvent, surtout pour les maladies cancéreuses, les effets des médicaments souvent excessivement chers. A part des effets directs, scientifiquement démontrés, le médicament « sport » offre toute une panoplie d'effets pléiotropiques, entre autres un effet antidépresseur. Les activités sportives communes forment une base solide de groupes thérapeutiques d'entre-aide.

Il reste beaucoup de travail à faire, mais actuellement, grâce à l'initiative de l'Œuvre Nationale de Secours Grande-Duchesse Charlotte, les bases sont établies et, par une collaboration collégiale, on pourra atteindre le but commun. Sans doute les vitesses de construction de la maison «Sport-Santé» ne seront-elles pas les mêmes pour toutes les spécialités, mais dans un délai raisonnable on pourra aboutir.

Dans un futur proche, plusieurs tâches devront être réalisées:

- Convaincre le gouvernement ainsi que les responsables de la CNS des effets durables d'un investissement dans le domaine du sport de santé.

- Sans trop de formalités, mais par un travail détaillé et ardu, aider les spécialistes des différentes pathologies à créer des associations spécifiques selon le modèle de l'ALGSC.
- Dans la mesure du possible continuer une collaboration étroite avec le LIH et le Laboratoire de Recherche en Médecine du Sport en particulier.
- Regrouper les différents groupes au sein d'une Fédération des Associations Sport-Santé du Comité Olympique Luxembourgeois, où actuellement seule l'ALGSC est membre.
- Aider à former des kinésithérapeutes/moniteurs entre autres par des formations et des stages dans des centres spécialisés.
- Continuer à sensibiliser les médecins pour qu'ils incitent leurs patients à rejoindre les différents groupes.

Références

1. Delagardelle C, Feiereisen P 25 ans de sport pour Cardiaques à Luxembourg. Développement d'un modèle de rééducation durable Bull Soc Sci Med Grand-duché de Luxembourg 2011(1): 7-17.
2. Lion A, Urhausen A, Delagardelle C, Seil R, Theisen D. Promotion of physical activity for secondary prevention in patients with chronic diseases: the situation in the Grand-Duchy of Luxembourg. Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb 2014(3):57-72.
3. Capewell S, O'flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. Heart 2008;94(9):1105-8.
4. Statec. Institut national de la statistique et des études économiques du Grand-Duché du Luxembourg. 2014.
5. Berg J, Bjorck L, Lappas G, O'flaherty M, Capewell S, Rosengren A. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. BMC Cardiovasc Disord 2014;14:9.
6. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356 (23):2388-98.
7. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346(11):793-801.
8. Comité Directeur De La Société Canadienne Du Cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2011. 2011, Société canadienne du cancer: Toronto.
9. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380(9838):219-29.
10. Meyerhardt JA and Jones LW The value of exercise in cancer prevention and prognosis ASCO connection.org July 2015:19-22.
11. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA 2005; 293(20):2479-86.
12. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(2):379-86.
13. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol 2011;28(3):753-65.

14. Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, et al. Activité physique et survie après cancer. *Bulletin du Cancer* 2012;99(10):979-994.
15. Spielmanns M, Göhl O, Schultz K, Worth H. Lungensport: Ambulantes Sportprogramm hilft langfristig bei COPD. *Dtsch med Wochenschr* 2015;140(13):1001-1005.

La flexibilité en médecine générale

Minguet C.¹, Aubrege A.², Aubart M.³, Cornuz J.⁴, di Patrizio P.², Du Boullay D.¹, Farghadani H.³, Flammang M.⁵, Haas N.⁵, Kacenelenbogen N.⁶, Kopp M.⁷, Leners JC.³, Levêque M.⁷, Mbengue M.², Paur H.⁸, Paur I.⁹, Raphaël F.², Rausch S.⁵, Shetgen M.⁶, Stein R.¹⁰, Tabouring P.⁵, Thomas JM.⁶, Vignon G.¹¹

¹ Centre académique de Médecine générale, Université catholique de Louvain, Belgique

² Université de Nancy, France

³ Société scientifique luxembourgeoise de médecine générale, Luxembourg

⁴ Policlinique médicale universitaire, Lausanne, Suisse

⁵ Fsmg, Faculté des sciences, de la technologie et de la communication, Uni.lu, Luxembourg

⁶ Département de médecine générale, Université libre de Bruxelles, Belgique

⁷ Faculté de médecine, université de Strasbourg, France

⁸ Zurich, Suisse

⁹ Cologne, Allemagne

¹⁰ Cercle des médecins généralistes, Luxembourg

¹¹ Reims, France

Corresponding author

C. Minguet, Centre académique de médecine générale,
Université catholique de Louvain, Tour Pasteur, Avenue Emmanuel Mounier,
53 bte B1.53.11, 1200 Bruxelles, Belgique.
cassian.minguet@uclouvain.be

Abstract

We are a European academic group of family doctors and we propose a definition of flexibility in family medicine. A review of the literature shows that flexibility and complexity are emerging concepts in the field of family practice. The outcomes of a workshop at the WONCA-Europe congress in 2014 are discussed. The flexibility is a capability of the general practitioner to deal with complex clinical situations in a biomedical and societal changing world. Flexibility is framed by ethics. It could improve the quality of care, be useful against burnout and used in medical research. In conclusion, family medicine should adopt a specific definition of the flexibility describing its specificity, a useful and teachable capacity.

Key Words

flexibility, family medicine, capacity, quality of care, education, burn-out

Résumé

Un groupe européen de médecins généralistes académiques propose une définition de la flexibilité en médecine générale. Une recherche bibliographique sur « flexibilité, médecine générale et complexité » montre que ces notions apparaissent de plus en plus souvent. La définition et le concept ont été présentés au congrès de la WONCA-Europe en 2014. La flexibilité en médecine générale est une capacité que possède le médecin généraliste pour faire face aux situations cliniques complexes dans un monde biomédical et sociétal changeants. Elle est cadrée par l'éthique. Il semble qu'elle peut avoir un rôle positif dans la qualité des soins, être utile contre le burnout, dans la recherche médicale et faire l'objet d'un apprentissage. En conclusion, la médecine générale pourrait se doter d'une définition propre de la flexibilité décrivant sa spécificité, une capacité utile et enseignable.

Mots-clés

flexibilité, médecine générale, compétence, qualité des soins, burnout

Introduction

Nous sommes un groupe de médecins généralistes académiques luxembourgeois, français, belges, allemands, autrichiens et suisses et nous menons une réflexion sur les qualités et les compétences du médecin généraliste européen.

Nous avons tenté de cerner et de définir une des capacités qui fait l'essence de la spécialisation en médecine générale dans une société qui change rapidement. Une capacité qui traduit une qualité générale personnelle du médecin et qu'il peut développer.

L'objet de cet article est de montrer pourquoi nous pensons que la flexibilité est une des capacités essentielles du médecin généraliste.

Méthode

1. Recherche d'une définition dans la littérature générale
2. Revue de la littérature médicale sur les notions de flexibilité et de complexité en médecine générale
3. La définition que nous avons proposée dans un poster au congrès de la WONCA-Europe 2014, et qui a fait l'objet d'une nouvelle discussion au sein de notre groupe
4. Workshop à ce même congrès de la WONCA, sur le concept et sur son utilité en médecine générale

Résultats

1) Recherche d'une définition dans la littérature générale

La flexibilité est la caractéristique de ce qui est flexible. Flexible, c'est ce qui se laisse courber, qui se laisse plier. Au sens figuré, s'appliquant à des personnes, est flexible celui qui s'adapte facilement aux circonstances.²

Plusieurs secteurs d'activité se sont emparés de cette qualité lui donnant une signification propre à leur domaine, comme en témoigne le grand dictionnaire terminologique. Outre une définition appartenant au domaine général (« caractère d'un corps qui se laisse courber de façon élastique ou permanente »), le dictionnaire présente les définitions dans seize domaines spécifiques : administration publique, comptabilité, cybernétique, finance, génie climatique, gestion, industrie automobile, industrie du bois, industrie papetière, informatique, matière plastique, médecine, physique, psychologie, science de l'information, sport, textile.

Dans le domaine des professions de santé, ce dictionnaire ne donne pas de définition pour le monde médical alors qu'elle existe pour le monde infirmier et uniquement en relation avec la communication (« La flexibilité de la communication infirmière-malade assure que l'infirmière demeure dans les normes d'un débit modéré autant que dans celles d'un certain contrôle »).

Le champ psychologique reprend une définition proposée par le pédagogue liégeois Gilbert De Landsheere, qui, en 1979, parlait de « capacité de faire varier le comportement en fonction du problème à résoudre ».

2) Littérature médicale

a. Flexibilité et médecine générale

La flexibilité n'est pas un mot-clé. Le MESH le plus proche est « pliability », (la qualité ou l'état de pouvoir être plié ou froissé à plusieurs reprises).

En l'absence de mot-clé approchant le concept, nous avons décidé de faire la recherche sur Pubmed en entrant « flexibility and family practice » et en filtrant le mot flexibility dans le titre, ce qui a donné quinze occurrences. En ôtant celles qui n'ont pas de rapport direct avec la médecine générale, et en les classant par ordre chronologique de publication, on en retient neuf :

- Dans un article de 1979, P. Brown, relevait un manque total de flexibilité dans l'utilisation de méthodes d'enseignement modernes dans la formation professionnelles des médecins généralistes.⁴
- En 1982, J G Robson donnait au College Royal Medical à Londres une conférence intitulée « Flexibility in general professional training »⁵ Comme l'article précédent, cet article concerne la flexibilité dans l'organisation de la formation des médecins.

- En 1997, Bradley opposait la notion de rigidité à la flexibilité⁶ devant le défi de la féminisation de la médecine générale irlandaise.
- En 1998, Harley associait la flexibilité à la vigilance pour améliorer le diagnostic.⁷
- En 2004, Larkins⁸ débutait son article en citant Caplan⁹ qui avait montré que 27% des médecins généralistes sont déprimés ou borderline. Cette étude australienne cherchait à connaître les problèmes ressentis par les assistants de médecine générale ainsi que leurs causes. C'était une recherche qualitative par entretiens téléphoniques semi-structurés approfondis avec un sous-groupe sélectionné de 33 assistants de médecine générale. On les interrogeait également sur ce qui aurait permis, à leur avis, d'éviter ou de minimiser le problème. Parmi les problèmes signalés, à côté de l'isolement, l'incertitude, l'enseignement et les conditions de travail, on retrouvait la flexibilité et les problèmes liés aux choix. (Des choix qui concernaient les questions administratives et la façon d'équilibrer la vie professionnelle et personnelle).
- Dans un article de 2008, décrivant une étude sur l'implémentation de la recherche en pratique médicale, Cohen¹⁰ remarquait que «les résultats de l'étude soulignent la nécessité de flexibilité lorsque la recherche fondée sur des preuves est traduite dans la pratique et de flexibilité également pour un changement dans la manière dont les caractéristiques essentielles des interventions basées sur la pratique sont conceptualisées.» Et plus loin, il ajoute que « faire ce changement nécessite de faciliter la mise en œuvre d'une façon qui donne une certaine flexibilité aux pratiques pour adapter (...) ».
- F. Carelli, représentant italien à l'EURACT, en 2008, insistait sur la nécessité d'une formation flexible et d'un développement de carrière conçu en vue d'obtenir une certaine flexibilité du travail tout au long de la vie, justifiant cela par le fait qu'il est préférable d'avoir des gens qui se sentent à leur place dans le travail, avec un équilibre entre leur carrière et les autres aspects de leur vie, que des gens insatisfaits, sous-performants, ou qui quittent la profession.¹¹
- En 2013, une étude conduite chez 28 511 patients de de 0 à 18 ans présentant une pharyngite et enregistrés auprès de 125 médecins montrait qu'environ la moitié des médecins n'avaient pas respecté les recommandations en vigueur. Les facteurs influant l'adhésion à ces guidelines incluait la formation des médecins, les années de pratique et les caractéristiques non-médicales des patients. L'auteur concluait en suggérant que les directives cliniques existantes devraient aborder

des modifications supplémentaires pour les rendre plus applicables dans la pratique.¹²

- Enfin dans un article de 2014, concernant la prise en charge de troubles bipolaires et psychotiques, les auteurs suggéraient également que les recommandations soient structurées et construites de manière flexible.¹³

b. Complexité et médecine générale

La flexibilité étant une capacité qui répond à la notion de complexité, nous avons donc recherché la notion de complexité et son occurrence en médecine générale :

- Le médecin travaille dans un système complexe. Comme le définit T. Holt¹⁴ « les systèmes complexes sont fait de composants et de processus multiples, interconnectés et ayant entre eux des relations non-linéaires ».

La complexité d'un système peut être abordée à partir d'un nombre d'angles différents, en tenant compte typiquement :¹⁵

1. du nombre de composants variables dans le système (dimension du système).
 2. du degré de connexions entre les composants.
 3. des propriétés dynamiques et de la régularité du comportement du système.
 4. du contenu d'information et de la compressibilité des données générées par le système.
- Dans une revue systématique de 2014, Sturmberg¹⁶ analyse l'historique de l'impact des sciences de la complexité en médecine générale. Il décrit 4 stades : avant 1995, les articles tendaient à explorer les expériences médicales phénoménologiques communes ; entre 1995 et 2000, les articles décrivaient la nature adaptative complexe de la spécialité médecine générale ; entre 2000 et 2005, ils concernaient la description du système de la pratique médicale ; après 2005 enfin, les articles s'intéressaient de plus en plus à l'impact des théories des sciences de la complexité sur les soins de santé, à la réforme du système de santé et à l'avenir de la médecine.
 - Dans un article de 2011, Richard Grant¹⁷ montrait dans une étude de cohorte que les médecins de première ligne identifient un quart de leurs patients comme complexes. Leur définition de la complexité prend en compte des facteurs médicaux, sociaux et comportementaux.
 - Dans un article américain de 2011, Katerndahl¹⁸ indiquait que, si on tient

compte de la durée de la visite, la complexité des soins fournis par heure en médecine générale est un tiers plus complexe que la cardiologie et cinq fois plus que la psychiatrie.

3) Une proposition de définition de la flexibilité en médecine générale

Notre groupe, sous le nom de centre international Robert Kraus (CIRK), a proposé la définition suivante au congrès de la WONCA à Lisbonne en 2014 :

La flexibilité est la « capacité que possèdent les praticiens de médecine générale de s'adapter et d'agir de manière pertinente face à la complexité des situations cliniques ainsi qu'aux changements biomédicaux et sociétaux de la communauté et des individus, dans le respect de l'éthique et des cultures ». ¹⁹

Cette définition a été favorablement reçue lors de ce congrès. Suite à cela, elle a été rediscutée dans notre groupe ce qui a permis de mettre en évidence trois niveaux dans la définition:

a. La flexibilité permet de s'adapter à des situations cliniques complexes

C'est le centre de la définition, celle de la flexibilité en elle-même, capacité centrale du médecin généraliste.

b. Les déclinaisons de la flexibilité en médecine générale

Cette capacité qui s'appelle flexibilité est utile pour travailler dans un monde biomédical changeant (par exemple avec l'apparition de l'Evidence Based Medicine), dans un monde sociétal changeant (avec la notion d'équilibration de la vie professionnelle et de la vie personnelle et familiale) et pour prendre soin à la fois des individus et des communautés.

Exemples pratiques de nécessaire flexibilité:

- choisir entre des recommandations non-concordantes dans le suivi clinique du taux d'antigène spécifique prostatique ou des dyslipidémies.
- s'adapter face aux changements des seuils fixés par les experts (tension artérielle, glycémie à jeun, cholestérol,...).
- s'adapter par rapport au vieillissement du patient.
- s'adapter par rapport à son propre vécu de médecin.

c. Les limites de la flexibilité: l'éthique et le respect des cultures

La troisième partie insiste sur le fait que la flexibilité est encadrée par l'éthique (une flexibilité non éthique n'est plus une capacité, mais un défaut) et qu'elle prend en compte les cultures différentes (avec certains interdits ou certaines préférences).

A ce titre, il semble important de noter que l'éthique prime toujours (certaines préférences culturelles non éthiques ne peuvent être admises).

4) Concept et utilité de la flexibilité en médecine générale

a) Concept

Dans un workshop du même Congrès de la WONCA en juillet 2014, nous avons travaillé le concept au départ de sa définition. Les réactions des participants ont été discutées par la suite entre nous et intégrées dans notre vision :

- La flexibilité est une capacité d'adaptation, capacité qui permet au praticien d'agir de manière pertinente parce que les situations cliniques en médecine générale sont complexes et parce que le médecin généraliste est confronté à des changements.
- Ces changements concernent le domaine biomédical (changements par exemple dans les normes, dans les recommandations, dans les traitements) et le domaine sociétal (les migrations, la paupérisation, les changements dans la structure de la famille, etc...).
- Les médecins, comme tous les humains, possèdent un certain taux de cette capacité. Les médecins généralistes devraient en posséder un haut niveau, ce qu'on déduit de la définition : un médecin généraliste est d'autant meilleur qu'il en possède beaucoup puisqu'il pourra agir de manière d'autant plus pertinente.
- Comment voir si les praticiens la possèdent et en quelle quantité ?

Cette capacité est difficilement appréhendable en elle-même et, pour être visible, elle demande à s'exprimer par un certain nombre de comportements et d'attitudes.

Schématiquement, plusieurs comportements et attitudes peuvent être regroupés en cinq branches d'une étoile dont le centre, le cœur, est la flexibilité (Fig.1)

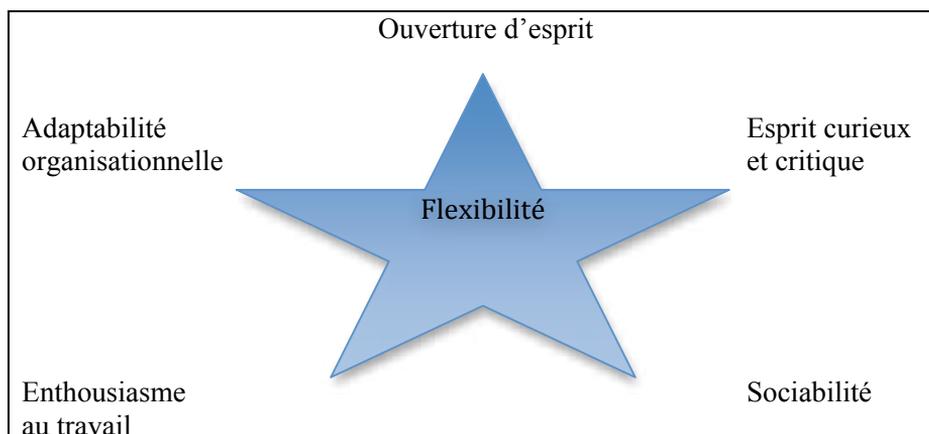


Fig 1 Cinq catégories de comportements exprimant la flexibilité en médecine générale

1. Une ouverture d'esprit (pour la multi-culturalité, les façons de penser des patients,...).
2. Un esprit curieux et critique : à la fois en alerte (en se posant la question « pourquoi pas ? ») et à la fois critique (en se posant la question « pourquoi ? »).
3. Une sociabilité (aime et recherche la compagnie, abord facile et agréable, communication, empathie).
4. Un enthousiasme au travail (envie de régler des problèmes, de trouver des solutions).
5. Une adaptabilité dans l'organisation (accessibilité pour les patients, relation avec les autres médecins, avec les paramédicaux, et une façon d'équilibrer sa propre vie professionnelle, privée et familiale).

La capacité « flexibilité » pourrait être évaluée par la mise en jeu des attitudes dans ces cinq catégories.

Les attitudes à l'intérieur de ces catégories peuvent évoluer au cours du temps et donc donner un reflet de l'évolution de la capacité au fur et à mesure de son apprentissage, s'il est possible.

Un participant a fait la remarque suivante « L'étoile en elle-même n'est pas un concept flexible. Il serait plus adapté que cette étoile soit une étoile de mer ».

b) Utilité de la flexibilité en médecine générale

Pour approcher son utilité en médecine générale, nous avons posé aux participants du workshop quatre questions. Nous présentons en italique les réactions du groupe à ces questions :

- Cette capacité est-elle à même d'augmenter la qualité des soins aux patients ?

Peut-être. La flexibilité, c'est la clé en médecine générale. Mais comment mesurer la qualité des soins ? Par l'adhésion aux recommandations ? Ils ne sont pas une bible.

- Cette capacité peut-elle être utilisée pour sélectionner les futurs médecins et les futurs spécialistes en médecine générale ?

La flexibilité est une habileté ; elle ne doit pas être une obligation à l'entrée des études. Elle est différente d'une qualification médicale. Ce serait un manque de flexibilité d'arrêter des étudiants à l'entrée sur base de cette habileté. Elle est clairement enseignable.

- Cette capacité est-elle utile pour prévenir ou aider contre le burnout des médecins généralistes ?

La flexibilité peut aider, elle ne peut pas prévenir le burnout. Elle permet de partager les décisions avec le patient, mais il ne faut pas trop partager. La flexibilité permet de prioriser. Les collègues peuvent faire des observations sur votre flexibilité. Sommes-nous conscients ou non-conscients de notre flexibilité ? La flexibilité n'entraîne-t-elle pas une vulnérabilité ?

- Cette capacité peut-elle être source de progrès dans la recherche en médecine générale ?

La flexibilité se retrouve à 3 niveaux : au niveau des méthodes, au niveau des équipes, au niveau des nouvelles façons de penser

Discussion

1) La définition

Il est intéressant de constater que la définition spécifique dans le domaine de la médecine du grand dictionnaire terminologique concerne uniquement la communication infirmière-malade. Il est intéressant également de voir que la définition date déjà de plusieurs années (1981). On peut en déduire que c'est dans la relation entre l'infirmière et le patient que cette capacité a été mise en évidence en premier.

Il n'existe pas encore de définition dans le domaine spécifique de la médecine générale.

2) La flexibilité en médecine générale

La flexibilité, bien qu'elle ne soit pas un MESH, prend une place grandissante dans les publications. De capacité d'adaptation au travail, elle a pris une autre acception, dans le sens d'une capacité générale à s'adapter à des situations complexes.

La complexité fait l'objet de publications qui montrent qu'une des spécificités de la médecine générale est de travailler dans des systèmes complexes. Dès lors, une qualité particulière du médecin généraliste devrait être mise en avant pour répondre à la complexité. La flexibilité, adaptabilité dynamique, nous semble être une des capacités qui permet d'y faire face.

3) La flexibilité est-elle utile et peut-elle faire l'objet d'un apprentissage ?

En améliorant la pertinence de la façon d'agir du praticien, elle peut mener à une augmentation de la qualité des soins. C'est grâce à la flexibilité que des structures plus rigides, comme les recommandations, peuvent être

implémentées chez le plus grand nombre de patients.

Un exemple : dans le cadre de la communication médecin-patient, Aelbrecht²⁰, dans un article récent, étudie les variations (de communication) suivant les niveaux d'instructions du patient, rappelle qu' « une bonne communication entre le médecin et le patient peut mener à une meilleure compliance, une plus grande satisfaction du patient et finalement une meilleure santé ».

Elle pourrait également être utile dans le burnout du soignant, en permettant, entre autres, d'organiser son travail et sa carrière, ses relations avec ses collaborateurs, et d'équilibrer sa vie.

Dans la recherche en médecine générale, elle pourrait être utile en amenant de nouvelles méthodes, de nouveaux projets.

Quand on questionne des experts, la flexibilité pourrait faire l'objet d'un apprentissage.

Conclusion

Comme pour d'autres domaines, la médecine générale pourrait se doter d'une définition propre de la flexibilité, cette capacité qui colle bien aux caractéristiques de la spécialité.

Elle est la forme de la grande adaptabilité nécessaire au médecin généraliste dans un système dont la complexité augmente avec les données de la recherche et la mondialisation des cultures.

Elle ne peut s'exercer que dans le cadre strict de l'éthique.

Les rapports entre éthique et flexibilité pourraient faire l'objet d'un nouvel article, de même que la possibilité de l'évaluer, de l'enseigner, de l'utiliser dans la recherche et contre le burnout des médecins généralistes.

Références

1. www.cirk.lu
2. Dictionnaire « le petit Robert », 2008
3. www.granddictionnaire.com (consulté le 16/10/2015)
4. Brown, P, Flexibility in general professional training, *BMJ*,1979, Oct 27;2 (6197):1078
5. Robson JG, *BMJ*, Flexibility in general professional training,1982 Mar 6;284(6317):720-1
6. Bradley F, The challenge facing women in Irish general practice—rigidity despite flexibility, *IrMed J*, 1997, Jun-Jul;90(4):128
7. Harley D, Vigilance and flexibility. Pathways to a diagnostic, *Aust Fam Physician*, 1998 Mar,27(3):171-2
8. Larkins SL, Spillman M, Parison J, Hays RB, Vanlint J, Veitch C., Isolation, flexibility and change in vocational training for general practice: personal and educational problems experienced by general practice registrars in Australia., *Fam Pract*. 2004 Oct;21(5):559-66
9. Caplan, RP. Stress, anxiety and depression in hospital consultants, general practionners, and senior health service manager. *Br Med J* 1994; 309:1261-1263
10. Cohen DJ, Fidelity versus flexibility: translating evidence-based research into practice., *Am J Prev Med*. 2008 Nov;35:S381-9
11. Carelli F, Flexibility in work, *Br J Gen Pract*. 2008 Dec;58(557):890
12. Urkin J, Allenbogen M, Friger M, Vinker S, Reuveni H, Elahayani A., Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases, *Acta Paediatr*. 2013 Nov;102(11):1075-80
13. Chung B, Mikesell L, Miklowitz D., Flexibility and structure may enhance implementation of family-focused therapy in community mental health settings., *Community Ment Health J*. 2014 Oct;50(7):787-91
14. Complexity for physicians, édité sous la direction de Tim A. Holt, Radcliff Publishing, 2004, page 3
15. Complexity for physicians, édité sous la direction de Tim A. Holt, Radcliff Publishing, 2004, page 7
16. Sturmberg JP, Martin CM, Katerndahl DA, Systems and complexity thinking in the general practice literature : an integrative, historical

narrative review, *Ann Fam Med*.2014 Jan-Feb;12(1): 66-74

17. Richard W. Grant, et al, Defining Patient Complexity From the Primary Care Physician's Perspective: A Cohort Study, *Ann Intern Med*. 2011;155(12):797-804
18. Katerndahl D, Wood R, Jaén CR. Family medicine outpatient encounters are more complex than those of cardiology and psychiatry, *J Am Board Fam Med*. 2011 Jan-Feb;24(1):6-15
19. Stein R, Haas N, et al, définition de la flexibilité en médecine générale, poster présenté au congrès de la WONCA, 2014
20. Aelbrecht K, et al, Quality of doctor-patient communication through the eyes of the patient: variation according to the patient's educational level, *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2015 Oct;20(4):873-84

Predisposing factors for neuropathic ulcerations in patients with diabetes.

Gunness V.R ¹, Hana A ¹, Ramgoolam B², Sauvageot N³,
Fays F³, Theis A.M⁴ and Bala C⁵.

¹ Neurosurgery department, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg.

² Iuliu Hatieganu University of medicine and pharmacy, Cluj Napoca, Romania.

³ CCMS, Luxembourg Institute of Health, Strassen, Luxembourg.

⁴ Internal Medicine Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Germany.

⁵ Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, «Iuliu Hatieganu» University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, 2-4 Clinicilor Street, 400006 Cluj-Napoca, Romania.

Corresponding author

Dr Gunness Vimal Raj Nitish, M.D
Centre Hospitalier de Luxembourg.
Telephone number:+352-4411-8554
Email: nitish57@hotmail.com.

Abstract

Objective: To assess the risk factors the precipitates ulcerations.

Material and Methods: In this study a group of 100 patients were selected from November 2007 till October 2008 who were coming for treatment at the Diabetes center of Cluj Napoca, Romania for treatment. 50 cases were patients with ulcerations and 50 without any ulceration.

Results: Most important results were: (Age, sex type, biological parameters like HDL, total cholesterol, creatinine ESR, polyneuropathy, arteriopathy, diabetic foot type, diabetes duration). We obtained these results using different statical methods.

Conclusion: Ulcerations in diabetic neuropathy are caused by a whole combination of several factors which should be monitored by a meticulous examination and careful follow up of diabetic patients. This in turn will be beneficiary for patients as well as economically interesting reduce the amount of money which is used to treat ulcerations.

Keywords

foot ulcer, incidence, screening, risk factors, population.

Introduction

Infection, ulceration or destruction of deep tissues of the foot associated with neuropathy and/or peripheral arterial disease in the lower extremity of people with diabetes⁽¹⁾.

The major adverse outcomes of diabetic foot problems are foot ulcers and amputations. Up to 85% of all amputations begin with an ulcer; every year, approximately 4 million more people develop a diabetic foot ulcer. Foot ulcers occur in both type 1 diabetes and type 2 diabetes. The point prevalence of foot ulcers varies between 1.5-10% in various populations; a corresponding incidence of 2.2-5.9% has been reported. As most of the information in the current scientific literature comes from selected populations, and different definitions are used, it is difficult to gauge the extent of foot problems worldwide. It is also likely that the type of ulcer varies around the world: in developed countries, up to 60% of new ulcers are associated with peripheral arterial disease (neuro-ischaemic and ischaemic ulcers); in developing countries, neuropathic ulcers of various origins are more common⁽²⁾. The World Health Organization estimates that the global prevalence of diabetes is currently approaching 5%; thus, this disease can be called an epidemic of the 21st century. Diabetes is considered a major cause of mortality and morbidity⁽³⁾. Studies have shown that costs are high for healed ulcers as well as ulcers that result in amputations^(4,5,6).

Our aim was to see what risk factors are linked with diabetic foot ulcerations in the Romanian population.

Methods & Materials

In this study a group of 100 patients were selected from November 2007 till October 2008 who were coming for treatment at the Diabetes center of Cluj Napoca for treatment. 50 cases were patients with ulcerations and 50 without any ulceration.

	Cases	Controls
Number	50	50
Female	14	27
Male	36	13

The study design was case control, observational, analytical, retrospective study.

Inclusion criteria for case group was presence of ulceration based on clinical examination

Exclusion criteria: none

Data analysis

Univariate analysis were performed to assess relationships between the dependent variable (presence of ulcerations) and prognostic factors. Qualitative factors were presented as counts and percentages in case and controls. The associations between qualitative factors and the dependent variable were assessed using Chi square test (if the expected frequencies table had more than 80% of the cells with values greater than five) or Fisher exact test otherwise. Quantitative factors were presented by mean and standard deviation (resp median and interquartile range) for normally distributed data (resp for non-normally distributed data). Normality of the data was checked with quantile-quantile plots and Shapiro-Wilk test. The association between quantitative factors and the dependent variable were assessed using t-test (resp Mann Whitney) for normally distributed data (for non-normally distributed data). For all statistical tests used, the significance level alpha was 0.05, and the two tailed p value was computed.

Multivariate analysis was then performed by including in the model all prognostic factors significant in univariate analysis (age, gender, diabetes duration, polyneuropathy, history of past ulcerations, artheriopathy, BMI, Cholesterol, creatinine and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)). The method used was the LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator) process (Tibshirani R (1996) Regression shrinkage and selection via the lasso. *J Roy Stat Soc B* 267–288)). It uses the following equations to shrink the coefficients and thus perform a selection of the most important prognostic factors of leg’s ulceration.

$$\underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^n (y_i - x_i' \cdot \beta)^2 \quad \text{subject to} \quad \sum_{j=0}^d |\beta_j| \leq t$$

Where d is the number of variables selected (here 10), n the number of individuals, y_i , the value of the dependent variable for individual i , x_i , the vector of values of prognostic factors for individual i , β the vector of coefficients of each prognostic factors, and t is a non-negative tuning parameter that control the amount of shrinkage. The optimal t was chosen in order to minimize AICC (corrected Akaike’s information criterion)) (Hurvich and Tsai 1989). Model was run for 1000 bootstrap samples. For each prognostic factors, inclusion frequencies among the 1000 models were computed. Since important factors will be included in most of the models, inclusion frequencies describe the importance of a factor. The relationship between a given factor and the dependent variable was described with the average of the corresponding non-zero β coefficients.

Since ESR has many missing values ($n = 37$), sensitivity analyses without considering ESR in the multivariate analysis was also performed.

Statistical analysis was performed with R environment for statistical computing

and graphics, version 3.1.2. (R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2014.)

Table 1 :Associations between prognostic factors and leg’s ulceration. Number of individuals (percentages)

Prognostic factors	Leg’s Ulceration		P-value
	case (n=50)	control (n=50)	
Gender (male)	36 (72%)	24 (48%)	0.01
Mediocalcinosis	1 (2%)	0 (0%)	1
Hypertension	43 (86%)	37 (74%)	0.13
Macroangiopathic complications	23 (46%)	16 (32%)	0.15
Obesity	23 (46%)	31 (62%)	0.11
Retinopathy	28 (56%)	24 (48%)	0.42
Nephropathy	12 (24%)	7 (14%)	0.2
Renal insufficiency	3 (6%)	1 (2%)	0.62
Treatment	insulin 33 (68.75%); insulin and oral treatment: 7 (14.58%); oral treatment: 8 (16.67%)	insulin 41 (83.67%); insulin and oral treatment: 3 (6.12%); oral treatment: 5 (10.2%)	0.21
Polyneuropathy	mixed 41 (82%); no neuropathy: 0 (0); sensitive: 9 (18%)	Mixed 9 (18%); no neuropathy: 26 (52%); sensitive: 15 (30%)	< 0.001
Arteriopathy	no 19 (38%); Stade 1: 1 (2%); Stade 2a: 5 (10%); Stade 2b: 4 (8%); Stade 3: 6 (12%); Stade 4: 15 (30%)	no 45 (90%); Stade 1: 1 (2%); Stade 2a: 0 (0%); Stade 2b: 3 (6%); Stade 3: 1 (2%); Stade 4: 0 (0%)	< 0.001
APP	Charcot leg 3 (6%); deformations: 6 (12%); deformations with ulcerations in the past: 6 (12%); overweight: 6 (12%)	Charcot leg 0 (0%); deformations: 2 (4%); deformations with ulcerations in the past: 0 (0%); overweight: 17 (34%)	< 0.001
Age (years)	62.16 (11.88%)	54 (13.35%)	0.002
Total cholesterol (mg/dl)	176 (43.02%)	195.72 (49.56%)	0.04
HDL cholesterol (mg/dl)	39.43 (12.08%)	44.35 (11.78%)	0.052
Diabetes duration(years)	14 (7 – 20%)	8 (3.25 – 14%)	0.02

HbA1c	8.8 (7.8 - 10.6%)	9.2 (7.5 - 10.8%)	0.88
Triglycerides (mg/dl)	126 (93.5 - 183.5%)	143.5 (101 - 236.5%)	0.45
Creatinine (mg/dl)	1.08 (0.91 - 1.32%)	0.97 (0.88 - 1.09%)	0.04
Urea (mg/dl)	38 (35 - 59%)	38 (33 - 43.5%)	0.55
ESR	50 (23.5 - 80%)	15 (8 - 30%)	< 0.001

Table 2:

Localization	absent 1 (2%); bilateral: 12 (24%); unilateral: 37 (74%) necrosis 10 (20); no: 37 (74%);	absent 50 (100%); bilateral: 0 (0%); unilateral: 0 (0%) necrosis 0 (0); no: 50 (100%);	< 0.001
Lesion type	phlegmons and osteoarthritis: 3 (6%)	phlegmons and osteoarthritis: 0 (0%)	< 0.001
Diabetes foot type	ischemic 2 (4%); neuro ischemic: 21 (42%); neuropatic: 17 (34%); unknown: 10 (20%)	ischemic 1 (2%); neuro ischemic: 0 (0%); neuropatic: 0 (0%); unknown: 49 (98%)	< 0.001

Table 3: Variable selection with LASSO for the 1000 bootstrap samples (n=54).

Prognostic factors	Reference category	Frequencies of selection (FS)	Average of Coefficients (β_{Mean})
Age(years)		21.2	0.02
Sex	Women vs Men	25	-0.66
Diabetes duration(years)		29.7	-0.05
polyneuropathy	presence vs absence	94.9*	1.33
Artheriopathy	presence vs absence	84.2*	1.37
Past ulcerations	presence vs absence	90.8*	1.56
BMI (kg/m2)	Overweight vs Normal	15	0.55
	Obesity vs Normal	10.7	0.38
Cholesterol(mg/dl)		13.5	0.005
Creatinine(mg/dl)		40.6	-1.06
ESR		79.4*	0.02

*Frequencies of selection > 75 %

This table shows that polyneuropathy (FS = 94.9%), arteriopathy (FS = 84.2%), past ulcerations (FS = 90.8%) and ESR (FS = 79.4%) were selected in most of the models. Therefore, considering those 4 factors for the prediction of leg's ulceration are enough. Patients with presence of polyneuropathy ($\beta_{Mean}=1.33$), arteriopathy($\beta_{Mean}=1.37$) and past ulcerations ($\beta_{Mean}=1.56$) were more likely to develop leg's ulcerations. In addition, higher ESR ($\beta_{Mean}=0.02$)increase the likelihood of developing leg'sulcerations.

The table 4 shows results of LASSO for the 1000 bootstrap samples without considering ESR in any model. In most of the cases, selected variables were polyneuropathy (FS = 99.9%), artheriopathy (FS = 89.1%), past ulcerations (FS = 99.5%).

Table 4: Variable selection with LASSO for the 1000 bootstrap samples without ESR in the model (n= 91)

Prognostic factors	Reference category	Frequencies of selection (FS)	Average of Coefficients (β_{Mean})
Age (years)		18.4	0.02
Sex	Women vs Man	27.2	-0.42
Diabete duration (years)		10.5	-0.01
Polyneuropathy	Presence vs absence	99.9*	1.55
Artheriopathy	Presence vs absence	89.1*	0.85
Past ulcerations	Presence vs absence	99.5*	1.51
BMI (kg/m2)	Overweight vs Normal	22.2	-0.37
	Obesity vs Normal	6.6	0.01
Cholesterol (mg/dl)		29.9	-0,002
Creatinine (mg/dl)		20.6	-0.26

* frequencies of selection > 75 %

Results

Age was found to be statically significant related with leg ulcer. It was found that leg ulcers were more prevalent in when you get older the median age for in our case group was 62. 16 years old and in the control group was 54 years old.

Duration of diabetes was statistically significant related with leg ulcers the median age in our case group was 14 years old and in the control group 8 years old.

Sex type is statically significant related with leg ulcers 72 % of the foot ulcerations were in male patients.

HDL Cholesterol was found to be statistically significant related with leg ulcer subjects. Controls from our study had a mean of 44.35 HDL cholesterol whereas our case group had 39.43.

Polyneuropathy was noted to be of statical significance in the group of subjects with leg ulcer compared to the ones which do not have leg ulcer. We had a P value of <0.001 . This was further confirmed by LASSO and BOOTSTRAP with showed a result over 95 %.

Arteriopathy was seen as a major risk factor in the group of subjects who have leg ulcer a P value of <0.001 was obtained and confirmed by LASSO and BOOTSRAP which showed a result over 80 %.

Past history of any lesion can be a major risk factor for leg ulcer as shown in the study we have a P value of <0.001 and LASSO and BOOTSTRAP result over 90 %.

Type of diabetic foot can play a significant role as a risk factor in the development of leg ulcer we obtained a P value from our study of <0.001 .

Lesion type came out as a significant risk factor with a P value of <0.001 .

Localisation type can be a significant risk factor with a P value of <0.001 .

ESR was a significant risk factor in our study despite data was missing for some patients, we obtained a P value of <0.001 and LASSO and BOOTSTRAP results were 79.4 %.

Total cholesterol came out as a significant risk factor using the the T-test ($P=0.04$) and using the LASSO and BOOTSTRAP nothing significant came out.

Creatinine was a significant risk factor T –test ($P=0.04$) and nothing significant came out using LASSO and BOOTSTRAP..

Assessing study validity

There was an acceptable number of subjects in the study to assess the relationships, argued by statistically significant results found in the study. More subjects would allow for more precise results.

The methods used for examination and lab tests are standard methods, so they are appropriate for these study objectives.

Discussion

The objective of the study was fulfilled in the present research. This way the risk factors for diabetes leg ulcers were assessed. The developmental pathway toward diabetic foot ulceration is best described as multifactorial.⁽⁷⁾

Our study differs from this point of view that we took 25 risk factors that are usually associated with diabetic foot ulceration and evaluated each and every potential risk factors.

From our results we can say that the longer the patient had the diabetes the more prone he or she was to get foot ulceration. This could be explain due to neuropathy and poorer metabolic control compared to diabetic controls. Other studies confirmed our results.^(8,9)

The erythrocytes sedimentation rate was elevated in our case group which is clearly a marker of inflammation compared to our control group. In another study conducted by Suzan Tabur et al⁽¹⁰⁾ ESR value was not statistically significant. This can be due to the fact the study made in Turkey was underpowered. We used different stastical methods that showed ESR was a significant risk factor. Lipsky et al.⁽¹¹⁾ reported that “worse clinical outcome” in diabetic foot lesions was related with male gender, ESR, CRP values, and WBC count.

The study from Lipsky et al⁽¹¹⁾ confirms that male gender are more affected as showed in our study too. We can presume that female patients are taking better care of their feet and in that way they can easily see any changes in their feet.

Concerning the polyneuropathy and arteriopathy this is already well known from previous studies its only confirming our results.^(12,13,14) In our study we did not ask if the patients were consuming alcohol because this can worsen the diabetic neuropathy thus predisposing to foot ulcers.⁽¹⁵⁾

The patients who were affected were older than the control group in the study published by Suzan Tabur et al⁽¹⁰⁾ they did not find that age was a significant risk factor.

The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial found no difference in the

incidence of peripheral vascular events between groups⁽¹⁶⁾. Miyajima et al.⁽¹⁷⁾ reported no significant difference in the duration of diabetes between the major amputation group and minor or non-amputation group, but HbA1C was higher in the major amputation group. In our study we did not find that HbA1C was significant.

Inversely, Adler et al.⁽¹⁸⁾ reported that lower leg ulceration was not associated with HbA1C and in their study, the duration of diabetes was longer in patients who underwent surgery for amputation. Adler et al. also reported no difference in the risk of lower leg ulceration by the duration of diabetes but an association between the risk of lower leg ulceration and increased levels of glycemia in individuals with diabetes. However, they limited their review to prospective studies of people without acute ulceration, and they also reported there was no knowledge whether their estimates of risk apply to these excluded groups^(19,18). We must stress that our cases were all with acute ulcerations.

Diabetes foot type is seen as a major risk factor in our study this was confirmed in a study published by Oyibo SO et al.⁽²⁰⁾. Oyibo SO⁽²⁰⁾ et al found that neuroischaemic ulcer was more prevalent to foot amputation. In our study neuroischaemic ulcer was more prevalent in the case group than polyneuropathic ulcer.

Creatinine came out as a significant risk factor in our study. Sun et al.⁽²¹⁾ did not identify renal function as a main risk factor; however, Margolis et al.⁽²²⁾, Yang et al.⁽²³⁾, and Akha et al.⁽²⁴⁾ did.

These studies were designed with different methodologies and the selection of their study population was not randomized, explains their varying results. The authors found that patients who had lower extremity amputation were incapable of combating infection and had a high serum creatinine level. Thus, the authors investigated the correlation between.

We did not take CRP, WBC because a lot of the values were missing from the patient's files.

Foot deformity and past lesions came out as a significant risk factor in our study and confirmed by Boyko EJ et al⁽²⁵⁾ which performed a prospective study. Foot deformity reduces the blood flow and it reduces skin oxygenation.

HDL cholesterol came out as a significant factor that can prevent diabetic foot ulceration, men had a lower HDL cholesterol. We can presume that women were paying more attention to their food. In another study performed Dorsey RR et al⁽²⁶⁾ confirms our result. The latter did more broad study including the different races and level of education of the patients.

Our study has some limitations and problems. The study population size was small, and the controlled conditions were similar. However, if the controlled conditions were more diverse, the resulting population size would be even smaller, and this

would have led to poor study results.

We did a retrospective studie, a lot of data was missing from the patients' files.

Conclusion

Regular inspection of foot and footwear at patient's regular visits.

Preventive foot and shoe care in high-risk feet (patient's education, protective shoes).

A multifactorial and multidisciplinary approach to established foot ulcers.

Early diagnosis of peripheral vascular disease and vascular intervention.

Continuous follow-up of patients with previous foot ulcers.

The complexity of diabetic foot should be a process oriented approach for prevention and management.

However, it should be noted that solid data on the factors that predict outcome of a foot ulcer are relatively scarce as many published studies were cross-sectional or retrospective in design, with different patient selection procedures, definitions and management strategies.

References

1. Jeffcoate W., Macfarlane R. The diabetic foot. An illustrated guide to management. 1995. Chapman & Hall Medical, London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras. 2-9.
2. Boulton A. J. M. The Pathway to Ulceration. Aetiopathogenesis, in "The Foot in Diabetes" eds, A. J. M. Boulton, H. Coonor, P. Cavanagh, John Wiley&Sons Ltd., Chichester, 1994, 37-48.
3. Vinik AI1, Holland MT. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 1992 Dec;15(12):1926-75.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough DK, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 382±387.
5. Ollendorf D, Kotsanos J, Wishner W, et al. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 1240±1245.
6. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuro-pathy and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 42±48
7. Dinh TL1, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005 Sep;4(3):154-9.
8. Pirart, J. (1978) Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1(3), 1688-188.
9. Hanssen, K.F. Dahl-Jorgesen, K., Lauritzen, T., Feldt-Rasmussen, B., Brinchmann-Hansen. O. and Deckert, T. (1986) Diabetic control and microvascular complications: the near- normoglycaemic experience. *Diabetologia* 29, 677-684.
10. Tabur S1, Eren MA, Çelik Y, Dağ OF, Sabuncu T, Sayiner ZA, Savas E. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Jan;127(1-2):45-50. Epub 2014 Nov 15.
11. Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J*. 2007;4(1):30–8.
12. Cameron NE, Eaton SE, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973–88.
13. Gianni C, Dyck PJ. Basement membrane thickening and pericyte

degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol* 1995;37:498–504.

14. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, et al. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1990;39:909–13.
15. Sosenko, J.M., Soto, R., Aronson, J., Kato, M., Caralis, P.V. and Ayyar, D.R. (1991) The prevalence and extent of vibration sensitivity impairment in men with chronic ethanol abuse. *J. Stud. Alcohol* 52(4) 3744376.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
17. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71(3):272–9.
18. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1029–35.
19. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53(5):840–9.
20. S. O. Oyibo, E. B. Jude, I. Tarawneh, H. C. Nguyen, D. G. Armstrong, L. B. Harkless and A. J. M. Boulton. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2001 Feb;18(2):133-8.
21. Sun JH, Tsai JS, Huang CH, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95: 358-63.
22. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1331-6.
23. Yang Y, Ostbye T, Tan SB, et al. Risk factors for lower extremity amputation among patients with diabetes in Singapore. *J Diabetes Complications* 2011;25:382-6.
24. Akha O, Kashi Z, Makhloogh A. Correlation between amputation of diabetic foot and nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:27-31.
25. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. *The Seattle Diabetic*

Foot Study. *Diabetes Care* 1999;22:1036–42.

26. Dorsey RR, Eberhardt MS, Gregg EW, Geiss LS. Control of risk factors among people with diagnosed diabetes, by lower extremity disease status. *Prev Chronic Dis.* 2009 Oct;6(4):A114. Epub 2009 Sep 15.

Acknowledgements

We would like to thank Dr Hertel for his ongoing support, Anne Scheifer for her support, Kirtee Gunness for reviewing the manuscript for spelling mistakes, my parents and Paul Fogueune. Daniel Leucuta for analyzing the data.

Introduction du dépistage sanguin des trisomies foetales par recherche d'ADN fœtal circulant: Résultats préliminaires d'une année et évolution des prélèvements invasifs.

Introduction of noninvasive prenatal testing for fetal trisomies : preliminary results and consequences on invasive samplings.

Van Wymersch D., MD ¹, Gilson G., PhD ²

¹ Service de Gynécologie Obstétrique, Centre Hospitalier de Luxembourg

² Département de Biologie Clinique, Centre Hospitalier de Luxembourg

Address correspondence

Dr Van Wymersch Didier,
Service de Gynécologie Obstétrique,
Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 Rue Barblé, L-1210 Luxembourg
E-mail: vanwymersch.didier@chl.lu

Abstract

Noninvasive prenatal testing (NIPT) has marked a revolution in aneuploidy screening because it allows a simple maternal blood test to detect trisomy 21, 18 and 13 in a fœtus with a very high level of accuracy.

After one year of NIPT utilisation with 683 samples, we analyzed retrospectively the performance of the test for 2014 : 3 positive samples (2 trisomies 21 and 1 trisomy 18) were correctly detected (100% sensitivity) and no foetal aneuploidy was missed for the pregnancies having already resulted in delivery by decembre 2014 (280 true negatif, 100 % specificity). However, the additionnally available analysis of the sex chromosomes resulted in 2 erroneous results : 1 uncorrect sex determination (1 male resulting in a female phenotype at birth) and 1 result suggesting a Turner syndrome was not confirmed by amniocentesis. The failure rate leading to a resampling was at 1.46 % (10/683).

The test used was the NIFTY of the BGI laboratory in Hong-Kong.

By comparison to the year 2013, the utilisation of NIPT lead to a significant

diminution of invasive samples performed by amniocentesis or choriocentesis 144 vs. 239 (- 63%).

We confirmed that NIPT is a high-performance tool for the screening of the main foetal aneuploidies and report that during its first year of utilisation, 63% of invasive samples collected could be avoided. The test is expensive, not reimbursed by Luxembourg social security and therefore prohibitive for a number of women and their families.

Key Words

NIPT, Non-invasive prenatal screening, Down Syndrome, amniocentesis, choriocentesis

Introduction

Le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales, en particulier les trisomies 21, 13 et 18 constitue un challenge pour les équipes en charge du suivi des grossesses. La réalisation d'amniocentèses systématiques chez les patientes de plus de 35 ans a progressivement été remplacée par un dépistage ciblé sur la recherche d'anomalies échographiques au premier trimestre, dont l'épaisseur de la clarté nucale et sur l'évaluation de marqueurs biologiques dans le sang maternel (1).

Le test de dépistage sanguin le plus utilisé est le test de dépistage du premier trimestre, également appelé test combiné. Il associe la mesure de la clarté nucale et le dosage de deux marqueurs sériques maternels, la PAPP-A (Pregnancy-Associated Placental Protein) et la beta-HCG libre, prélevés entre 10 et 13 semaines.

Pour ce test, le taux de faux négatif est de 20-25 % et 95 % des tests anormaux sont des faux positifs. Ceci présente 2 conséquences majeures. Un enfant trisomique sur 4 naissances ne sera pas détecté par le test, qui aura faussement rassuré les patientes. Par ailleurs, 5 % des patientes testées en dépistage auront une amniocentèse ou une biopsie de villosités choriales, qui n'était pas justifiée, le fœtus ne présentant pas d'anomalie chromosomique. Les risques de complications des amniocentèses sont évalués à 1/200, 1/100 pour un trophoblaste (2).

Un autre test biologique disponible est le triple test du 2ème trimestre (3), intégrant les taux d'alpha foetoprotéine, d'HCG libre et d'oestriol non conjugué. Le résultat sera connu à un âge plus tardif de grossesse et la sensibilité et la spécificité sont moins élevées que le test combiné.

Ces données ont naturellement conduit à rechercher des techniques de dépistage

plus performantes et moins risquées pour les femmes enceintes.

Depuis 1997 la présence d'ADN libre fœtal dans le sang maternel (cell-free fetal DNA) est détectable (4). Suite au développement technologique des séquenceurs à haut débit, une évaluation du risque d'aneuploidie devient possible. L'offre de laboratoires spécialisés a permis un accès simple à cette technique pour les femmes enceintes (5).

Nous analysons dans cet article les 683 premiers tests prénataux non invasifs (TPNI) réalisés dans notre institution, entre décembre 2013 et décembre 2014, et leur implication dans la politique de dépistage des anomalies chromosomiques.

Matériel et méthode

Les fragments d'ADN libre (= cfDNA pour cell free DNA) sont de courts fragments d'ADN qui peuvent se trouver dans la circulation sanguine. Lors d'une grossesse, des fragments de cfDNA originaires tant de la mère que du fœtus (= cffDNA pour cell free fetal DNA) sont présents dans le sang maternel.

Tous les tests ont été réalisés par la technique NIFTY (= Non-Invasive Fetal Trisomy test) du laboratoire du Beijing Genomic Institute (BGI) après transfert des échantillons sanguins par coursier à Hong-Kong. La technique NIFTY résout avec efficacité la difficulté de mesurer de petits incréments de la concentration d'ADN chromosomique spécifique grâce à l'utilisation de la technique de séquençage massivement parallèle (MPS pour « massively-parallel sequencing »). En utilisant une technique de séquençage de la totalité du génome et quatre pipeline différents d'analyse bioinformatique de marque déposée, le test NIFTY est capable d'analyser les données de la totalité du génome et de comparer les chromosomes de l'échantillon testé à des chromosomes de référence optimale ; ceci pour déterminer avec exactitude la présence d'anomalies.

A côté du dépistage des trisomies 21, 18 et 13, le test NIFTY propose des options de dépistage pour des aneuploïdies des chromosomes sexuels (syndromes de Turner, de Klinefelter, Triple-X et caryotype XYY), des syndromes de microdélétion (syndrome de Lejeune ou du Cri-du-chat, 1p36 et 2q33.1) ainsi que l'identification du sexe du fœtus.

Le résultat NIFTY est normalement disponible 10 jours après le prélèvement sanguin et est communiqué par voie électronique au médecin biologiste du laboratoire qui se charge de la distribution au médecin prescripteur.

Le test NIFTY a été proposé à toutes les patientes, au cours de l'échographie ou des consultations du premier trimestre.

Les patientes reçoivent une information orale et écrite sur le test et ses limitations. Un consentement signé est demandé.

Le coût du test est intégralement à la charge de la patiente et n'est pas pris en charge par la Caisse Nationale de Santé, organisme de sécurité sociale du Luxembourg.

Le prix du test équivaut à $\frac{1}{4}$ du salaire social minimal, soit 450 euros.

Le NIFTY peut être réalisé sur un prélèvement de sang maternel au plus tôt après 10 semaines d'aménorrhée, ceci pour éviter une quantité insuffisante de matériel chromosomique foetal dans le sang maternel, ce qui diminue la spécificité et la sensibilité du test. En cas de ratio ADN libre foeto/maternel inférieur à 4%, un nouveau prélèvement sanguin est demandé, sans frais pour la patiente. Le NIFTY peut être pratiqué pour les grossesses gémellaires.

Le prélèvement sanguin nécessite l'utilisation d'un tube spécial (dénommé « streck tube ») qui renferme un additif permettant la stabilisation des fragments de DNA à température ambiante en vue de l'acheminement de l'échantillon vers le laboratoire exécutant.

Le résultat final du test indique le risque, faible ou élevé pour les trisomies 21, 13 et 18. Une détermination du sexe et des aneuploïdies des chromosomes sexuels est réalisée, avec l'information d'une fiabilité indéterminée des résultats.

En cas de test positif, une amniocentèse ou une choriocentèse sont recommandées, le test étant un dépistage et non un diagnostic final.

L'évolution du nombre d'amniocentèses et de leur indication a été comparée entre janvier-décembre 2013, soit avant l'introduction du TPNI, et sur la même période de 2014. La population des 2 années est similaire pour l'âge moyen des patientes. Les issues de grossesse ont été collectées sur la base de données DIANE, base de données intégrée pour toutes les naissances du Luxembourg.

Résultats

1: analyse des résultats du NIFTY

L'âge moyen des patientes lors du prélèvement est de 35,1 ans ($\delta=4,15$), pour un âge moyen de grossesse 14,5 semaines ($\delta=3,2$)

A : résultats vrais positifs

Sur les 683 prélèvements réalisés, 3 (0.43%) sont positifs (2 pour la trisomie 21 et un pour la trisomie 18). Ces 3 résultats ont été confirmés par analyse chromosomique : 100% de sensibilité.

Les 2 cas de trisomie 21 ont été retrouvés chez des patientes de 42 et 35 ans. La trisomie 18 est une découverte fortuite, la patiente avait 39 ans.

B : résultats faux positifs

Nous n'avons pas reçu de résultat faux positif pour les trisomies 21, 18 et 13.

Pour les chromosomes sexuels, 2 faux positifs sont retrouvés : 1 erreur de détermination de sexe (le résultat est masculin, pour un phénotype féminin à la naissance) et un résultat pour un Syndrome de Turner, non retrouvé à l'amniocentèse.

C : résultats vrais négatifs

Sur les 280 premiers prélèvements (6 premiers mois dont l'issue à l'accouchement est connue), il n'y avait pas de faux négatif. Aucune trisomie n'est restée indétectée: 100% de spécificité.

D : absence de résultat

Le taux de reprélèvement (resampling), pour quantité d'ADN insuffisante, est de 1.46 % (10/683) et le taux de réextraction avec retard de rendu de résultat (de 5 jours en moyenne) est de 2.20 % (15/683).

Un courrier de convocation a été envoyé à toutes les patientes nécessitant un resampling, qui a permis chaque fois d'obtenir un résultat définitif.

2: évolution des prélèvements invasifs - comparaison années 2013-2014

Le TPNI a fondamentalement modifié les indications d'amniocentèses (A) et choriocentèses (C). Une nette diminution (- 95 gestes, soit 63%) du nombre de prélèvements pour indication de l'âge maternel, de test combiné ou triple test positif (tableau 1) est observée. Les prélèvements réalisés au 2014 sont majoritairement réalisés pour des indications liées à une anomalie de grossesse (malformation fœtale, infection suspectée.) (63.2 % versus 40.1 %)

En 2014, nous n'avons plus eu de demande pour amniocentèse de convenance, pour des patientes de moins de 35 ans et dont le test combiné (ou triple test) est normal ou non fait. Néanmoins les 53 amniocentèses pour âge ou test biologique positif ont été motivées pour des raisons financières de coût trop élevé de l'examen.

Tableau 1: comparaison des prélèvements fœtaux entre 2013 et 2014

Prélèvements réalisés (n)/ Année	2013	2014
Nombre total	239	144
A et C pour âge ou test biologique positif	139	53
A et C pour convenance personnelle ou anxiété	4	0
A et C pour anomalie fœtale ou infection	96	91

A= amniocentèses

C= choriocentèses

Discussion

Les 683 premiers tests prénataux non invasifs réalisés sur une année démontrent la plus-value clinique pour la détection des trisomies. La simplicité du test a séduit en nombre les patientes, ce qui nous a conduit à réorganiser notre circuit logistique de prélèvement.

Nous constatons que le test est principalement réalisé pour des patientes au delà de 30 ans, qui était la tranche d'âge des patientes qui subissaient la réalisation d'une amniocentèse.

Bien que le test soit réalisable dès 10 semaines, nous constatons que l'âge moyen de grossesse pour le prélèvement est plus tardif de 4,5 semaines. Ceci retarde d'autant le moment de retour de résultat, donc l'âge pour la réalisation d'une amniocentèse de confirmation en cas de résultat positif. Une information des prescripteurs et des patientes pourrait être envisagée pour avancer au mieux le moment du prélèvement.

Nos résultats correspondent aux valeurs de spécificité et de sensibilité avancées par le laboratoire traitant. Concernant les chromosomes sexuels, 2 résultats non concordants nous obligent à éclairer les patientes à considérer la réponse sur le sexe avec réserve et en cas d'anomalie de nombre des chromosomes sexuels à le confirmer par un prélèvement fœtal.

Il est remarquable de constater une nette diminution des amniocentèses d'indication pour âge ou test combiné positif. En considérant le taux de 2 % de fausse couche, les presque 100 amniocentèses non réalisées ont permis d'éviter la perte de 1 à 2 fœtus en bonne santé.

Le coût du prélèvement reste acceptable pour la majorité des patientes. Néanmoins les 53 amniocentèses pour âge ou test biologique positif posent question en terme d'accessibilité universelle aux soins, et créent une médecine dite de classe.

L'absence de remboursement par la Caisse de Santé devra être renégociée, en évaluant les économies engendrées par la nette diminution des amniocentèses (et donc du coût du geste technique, investissement matériel et frais de l'examen cytogénétique) (6).

Conclusion

L'introduction du TPNI est une plus-value majeure pour le dépistage des trisomies chez les femmes enceintes. Malgré le coût, le succès du test démontre le besoin pour les femmes enceintes de bénéficier d'un test fiable sans risque pour la grossesse, permettant de réduire significativement le nombre des prélèvements invasifs non-nécessaires.

Si la disponibilité du test est bien connue des patientes, une information complémentaire est à réaliser sur l'âge du prélèvement, ainsi que sur le risque d'erreur concernant la détermination des chromosomes sexuels.

Le coût du test pose la question de l'accessibilité financière aux examens de dépistage, pour lesquels une négociation avec les organismes assureurs devient éthiquement indispensable.

Références

1. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein
A Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH.
Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231–7.
2. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques.
Tabor A, Alfirevic Z.
Fetal Diagn Ther. 2010;27(1):1-7.
3. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study.
Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL.
Obstet Gynecol. 1992 Sep;80(3 Pt 1):353-8
4. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.
Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS.
Lancet. 1997 Aug 16;350(9076):485-7
5. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population.
Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K.
Prenat Diagn. 2013 Jun;33(6):580-3
6. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects –Synthesis. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W.
Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre
(KCE). 2014. KCE Reports 222Cs. D/2014/10.273/35.