

JANVIER 2020

Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain



**Louvain
édical**

Diabète ; cardio-néphropathie ; médicaments

Myélome ; traitement ; recommandations

Maltraitance infanto-juvénile ; prise en charge

Gériatrie ; actualités ; défis

Cas cliniques : Prix AMA-Louvain Médical 2019

- Néphrite interstitielle

- Epidermolyse

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition:** Tresiba 200 units/mL: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/mL: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/mL: Solution for injection in pre-filled pen (FlexiTouch®). Tresiba 100 units/mL: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** **Posology:** This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: **Patients with type 2 diabetes mellitus:** The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. **Patients with type 1 diabetes mellitus:** Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). **Patients with type 1 diabetes mellitus:** For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **Special populations:** **Elderly (>65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **Method of administration:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexiTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge:** Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmps.be. **Way**

FlexiTouch® U200 3 x 3ml € 62,58

Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION*

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA_{1c}^{2,3}
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100⁴
- Flexible dosing time from day-to-day when needed^{1*}

For patients with T1D and T2D¹



novo nordisk®

of delivery: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/mL, 3 FlexiTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/mL, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

Tresiba®, FlexiTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

1. Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate type rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).** **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. **DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.**

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOIX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 110 € ;
pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

JANVIER 2020

ÉDITORIAL

2020 : une nouvelle année et de multiples défis pour le Louvain Médical

Cedric Hermans 1

DIABÉTOLOGIE

Actualités thérapeutiques

Nouveaux traitements du diabète de type 2 :
de leur sécurité/bénéfice cardiovasculaire à la néphroprotection

Martin Buysschaert, Benoit Buysschaert, Isabelle Paris, José Luis Medina,
Michael Bergman, Vanessa Preumont 2

HÉMATOLOGIE

Effets secondaires des traitements du myélome multiple

Sarah Bailly, Sarah Amat, Catherine Percy, Thomas Gérard, Laurane Lallemand,
Aline Munting, Marie-Christiane Vekemans 11

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

La maltraitance infanto-juvénile, parlons-en !

Maya Drachman, Emmanuel de Becker 24

SOMMAIRE

JANVIER 2020

GÉRIATRIE

La gériatrie, essor d'une « jeune » spécialité

Thibaud De Blauwe 32

PNEUMO-ONCOLOGIE

Cas clinique

Néphrite interstitielle aiguë dans le décours d'un traitement par pembrolizumab

Romain Dury, Valentin Van Den Bossche, Kim Vanderheyde, Sophie Jossart ... 40

DERMATOLOGIE

Cas clinique

Épidermolyse aigüe staphylococcique chez un adolescent

Marylou Lefèvre, Audrey Bulinckx, Pierre-Paul Roquet-Gravy 46

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp. **Initiation:**

Patients with type 1 diabetes mellitus: The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations: Elderly patients (≥ 65 years old):** The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 year. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical strict supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled**

Fiasp®
fast-acting insulin aspart

Fiasp® has now been reimbursed for paediatric use in Belgium




novo nordisk®

pen (FlexTouch): The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with Novo-Fine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:**

FlexTouch® 10 x 3 ml € 77,22
Vial 10 ml € 25,01

Summary of the safety profile:

The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. **Common:** allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator)]. Injection site reactions [including rash, redness, inflammation, pain and bruising were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator)]. In patients using CSII (N=261): Injection site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator)]. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. **Not known:** anaphylactic reactions. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were

treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipodystrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-zfmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou [www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html](http://Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html). **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2019.

Fiasp®, NovoFine®, FlexTouch® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

NOUVEAUX TRAITEMENTS DU DIABÈTE DE TYPE 2 : DE LEUR SÉCURITÉ/BÉNÉFICE CARDIOVASCULAIRE À LA NÉPHROPROTECTION

Martin Buyschaert, Benoit Buyschaert, Isabelle Paris,
José Luis Medina, Michael Bergman, Vanessa Preumont

Louvain Med 2020; 139 (01): 2-10

La néphropathie représente une complication fréquente et grave du diabète sucré. Elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. Sa prévention est donc essentielle et implique conventionnellement une prise en charge reposant sur le contrôle strict de la glycémie dès le diagnostic de diabète et sur celui de la tension artérielle, avec une place privilégiée pour les ACE-i inhibiteurs et les sartans. Les essais cliniques récents ont permis de mettre en évidence que les nouvelles classes de médicaments antidiabétiques, DPP-4 inhibiteurs, agonistes du GLP-1 et SGLT-2 inhibiteurs, se caractérisaient, outre leur activité hypoglycémiante, par une sécurité ou un bénéfice cardiovasculaire ainsi que par une néphroprotection (fonction rénale et/ou excrétion urinaire d'albumine).

Le but de cet article est de proposer un état des lieux de cette relation clinique entre les nouveaux médicaments hypoglycémiants et leurs effets cardiovasculaires et rénaux..

EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS DU MYÉLOME MULTIPLE

Sarah Bailly, Sarah Amat, Catherine Percy, Thomas Gérard,
Laurane Lallemand, Aline Munting, Marie-Christiane Vekemans

Louvain Med 2020; 139 (01): 11-23

Dans le traitement du myélome multiple, l'usage au long cours de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, et la gestion de leurs potentiels effets secondaires représente un nouveau challenge au quotidien pour les médecins. Nous proposons quelques recommandations à travers une série de cas cliniques.

LA MALTRAITANCE INFANTO-JUVÉNILE, PARLONS-EN !

Maya Drachman, Emmanuel de Becker

Louvain Med 2020; 139 (01): 24-31

La maltraitance infanto-juvénile est une question sociétale autant que médicale dont la prise en charge a évolué au cours du temps. Il importe, en tant que médecin, de connaître les points d'appel et de savoir comment penser et agir en cas d'inquiétude et de suspicion. Sur le terrain, lorsqu'un médecin rencontre un enfant qui décrit des actes de maltraitance, il a le devoir de tout mettre en œuvre pour lui apporter de l'aide, tout en étant tenu au secret professionnel. Un médecin peut rompre ce secret lorsqu'il évalue un danger imminent, grave et urgent mettant en péril la vie de l'enfant. On sait aujourd'hui que la maltraitance des enfants a des conséquences sur les adultes de demain avec une augmentation des problèmes physiques et psychiques. Nous proposons des balises pour la prise en charge des enfants victimes de maltraitance tout en tenant compte de la particularité du système belge.

LA GÉRIATRIE, ESSOR D'UNE « JEUNE » SPÉCIALITÉ

Thibaud De Blauwe

Louvain Med 2020; 139 (01): 32-39

Bien avant nous, les Égyptiens, les Grecs puis les érudits moyenâgeux se sont intéressés aux pathologies et autres maux de la vieillesse. Au-delà d'un bref résumé de l'histoire de la gériatrie, cet article propose une réflexion sur l'origine de cette jeune discipline. Elle a pris son essor en peu de temps en proposant des innovations notamment dans la prise en charge du patient âgé fragile et de son entourage, dans la création d'un programme de soins et de partenariats, mais aussi dans l'intégration de la multidisciplinarité et de l'interdisciplinarité.

De multiples domaines sont en pleine évolution comme la sarcopénie, la fragilité ou encore la prise en charge du patient âgé aux urgences.

Quel avenir pour la gériatrie ? Cet article passera en revue ses innovations et l'évolution de sa structure, avant de s'intéresser aux problématiques actuelles qui demeurent : les urgences pour le patient âgé ou encore la liaison externe. Un point sera également consacré au manque d'attrait des étudiants médecins pour la gériatrie, à l'heure où les effectifs manquent cruellement.

NÉPHRITE INTERSTITIELLE AIGÜE DANS LE DÉCOURS D'UN TRAITEMENT PAR PEMBROLIZUMAB

Romain Dury, Valentin Van Den Bossche, Kim Vanderheyde, Sophie Jossart

Louvain Med 2020; 139 (01): 40-45

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Avec d'autres anticorps spécifiques, il fait partie des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Son utilisation en monothérapie est notamment indiquée en première ligne dans les carcinomes bronchiques non-à petites cellules (CBNPC) métastatiques, sans addictions oncogéniques (mutations ALK ou EGFR) et exprimant à la surface des cellules tumorales le récepteur PD-L1 à 50% ou plus, correspondant à un score de proportion tumorale élevé (TPS score), et prédictif d'une meilleure réponse au traitement (1-3).

Nous présentons ici le cas d'un patient atteint d'un CBNPC traité par pembrolizumab chez lequel nous mettons en évidence une néphrite interstitielle aiguë (NIA) dans le décours de son traitement par immunothérapie. L'arrêt définitif du pembrolizumab et un traitement par corticoïdes intraveineux permettront de normaliser progressivement la fonction rénale du patient.

La néphrite est un des effets secondaires rares possibles lors de l'utilisation d'une immunothérapie.

Les nouveaux profils de toxicité liés aux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité nécessitent de déclarer tout symptôme ou anomalie biologique découvert lors de son utilisation afin de permettre une meilleure prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie

ÉPIDERMOLYSE AIGÜE STAPHYLOCOCCIQUE CHEZ UN ADOLESCENT

Marylou Lefèvre, Audrey Bulinckx, Pierre-Paul Roquet-Gravy

Louvain Med 2020; 139 (01): 46-51

L'épidermolyse aiguë staphylococcique (EAS) est une dermatite exfoliative affectant principalement les nourrissons et les jeunes enfants. Cet exanthème infectieux caractérisé par un décollement superficiel de l'épiderme est dû à une infection par un *S. aureus* producteur d'exfoliatines A et/ou B. Le cas décrit va nous permettre d'illustrer la clinique de l'EAS caractérisée par une éruption érythrodermique et bulleuse associée à des lésions érythémateuses suintantes dans les zones de frottement et accompagnée d'une pyrexie. Le diagnostic est établi cliniquement. Une évolution favorable est observée sous antibiothérapie intraveineuse anti-staphylococcique par flucloxacilline associée à des soins locaux et une ré-équilibration hydro-électrique. Nous abordons également la physiopathologie et le diagnostic différentiel de l'EAS en soulignant l'importance d'un diagnostic précoce. Nous discutons ensuite des lignes directrices concernant la prise en charge, notamment le bénéfice de l'association de la clindamycine et d'un laxatif osmotique ou encore l'utilisation de plasma frais congelé ou d'immunoglobulines en cas de non-réponse aux antibiotiques.

2020 : une nouvelle année et de multiples défis pour le Louvain Médical

L'année 2020 qui débute confrontera le Louvain Médical à de multiples défis. Le premier est sans conteste celui de maintenir et maîtriser l'équilibre financier de la revue, une tâche compliquée dans un environnement en pleine évolution. Le Louvain Médical n'échappe en effet pas au désinvestissement dans la publicité qui touche toute la presse classique.

Heureusement, le nombre d'abonnés a augmenté, surtout parmi les maîtres de stage tant en médecine générale qu'en médecine hospitalière avec le soutien et les initiatives du Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) et du Réseau Santé Louvain (RSL). Il n'en reste pas moins que le nombre d'abonnés doit continuer à croître en attirant de nouveaux lecteurs et en fidélisant les abonnés existants.

Le financement du Louvain Médical à travers les abonnements garantit son indépendance. Il ne faudrait toutefois pas négliger ou sous-estimer l'importance d'interactions étroites avec l'industrie pharmaceutique. Les dernières années ont en effet clairement démontré qu'il est possible de collaborer étroitement avec l'industrie sans compromettre l'intégrité scientifique des articles publiés. Clairement, le Louvain Médical doit continuer à être valorisé comme un outil de communication scientifique piloté par des acteurs académiques et dont l'industrie doit pouvoir bénéficier.

Supprimer l'édition papier permettrait des économies de taille. Une telle démarche semble actuellement prématurée. Le lectorat ne semble pas prêt à se priver de la version imprimée. Le site internet (<https://www.louvainmedical.be/>), totalement refaçonné et complété par l'application mobile (Apple Store et Google Play : La revue Louvain Médical), ne semble pas pouvoir se substituer à la revue imprimée, envoyée par courrier postal à chaque lecteur. Il faut admettre que la qualité d'impression et de mise en page, unanimement appréciées, perpétuent l'attrait pour la version papier. Il n'est toutefois pas exclu et même probable que la révolution digitale sonnera un jour le glas de la version papier.

Un autre défi est celui de garantir l'attractivité du contenu du Louvain Médical. Articles de revue, recommandations pratiques, actualités thérapeutiques, éditoriaux, commentaires, autant de publications généralement appréciées par les lecteurs, doivent charpenter les dix éditions de l'année 2020 ainsi que les numéros spéciaux.

Pour ce qui est des cas reports, soumis en très grand nombre, ils ne seront désormais acceptés pour évaluation et publiés que s'ils sont jugés très pertinents pour le lectorat. Les descriptions de pathologies rares sinon exceptionnelles, pour lesquelles les experts sont souvent très peu nombreux, ne peuvent pas représenter le contenu principal de la Revue. L'expérience et la satisfaction personnelles d'avoir diagnostiqué et pris en charge avec succès un cas rare mais déjà décrit dans la littérature ne justifient pas qu'il doive être publié dans le Louvain Médical. C'est cette même préoccupation que partageait en 2019 le Professeur André Scheen, Editeur en Chef de la Revue Médicale de Liège, dans un éditorial intitulé : « A propos de l'intérêt de la publication de cas cliniques » (1).

Un autre défi de taille est de mieux faire connaître le Louvain Médical à travers les médias sociaux. Twitter semble être un outil de choix pour diffuser le contenu de chaque numéro et stimuler les interactions entre tous les acteurs de la communauté du Louvain Médical. La présence du Louvain médical n'en est toutefois qu'à ses balbutiements (@LouvainMedical).

L'année 2020 sera mise à profit pour valoriser ce formidable outil de communication qui révolutionne la communication scientifique et médicale. En attestent l'engagement par de multiples revues scientifiques de « Social Média Editors » et un article récent de la revue ACS Central Science qui vante les mérites de Twitter comme partenaire de communication et d'interactions scientifiques et propose un guide pratique d'utilisation en libre accès que je vous invite à lire (2).

Enfin, l'année 2020 sera aussi l'occasion de poursuivre l'intégration des articles de l'Ama Contacts (Bulletin des médecins anciens de l'Université catholique de Louvain) dans le Louvain Médical dans le cadre d'un partenariat éditorial riche et prometteur.

Voilà autant de défis que le comité éditorial et de rédaction du Louvain Médical va tenter de relever au cours de cette année 2020.

Nous espérons pouvoir compter sur votre collaboration et votre soutien au titre de lecteur, d'auteur ou de reviewer.

Je vous souhaite une excellente année 2020.

Cedric Hermans
Rédacteur en Chef du Louvain Médical

Références

1. Editorial A propos de l'intérêt de la publication de cas cliniques. A. Scheen. v Med Liege 2019; 74 : 7-8 : 373-374
2. Scientist's Guide to Social Media par Jennifer M. Heemstra <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.9b01273>

Nouveaux traitements du diabète de type 2 : de leur sécurité/bénéfice cardiovasculaire à la néphroprotection

Martin Buyschaert (1), Benoit Buyschaert (2), Isabelle Paris (3), José Luis Medina (4), Michael Bergman (5), Vanessa Preumont (1)

New Type 2 diabetes treatments: cardiovascular safety/benefit and nephroprotection

Diabetic nephropathy is currently the leading cause of chronic end-stage renal disease, along with its clinical consequences. Its prevention implies multidisciplinary management based on strict control of blood glucose from diabetes onset, in addition to blood pressure control, primarily using ACE-I inhibitors or sartans. Recent clinical trials have demonstrated the cardiovascular security/benefits as well as nephroprotective effects of new classes of antihyperglycemic agents (DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors), in addition to their well-established antihyperglycemic effects. This paper aims to review the state of the art of diabetes-related cardiovascular and renal complication management.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, macroangiopathy, nephroprotection, gliptin, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors

What does this article bring up for us?

The therapeutic approach to diabetic nephropathy is based on glycemic optimization, blood pressure control and blockage of the renin-angiotensin axis. More recently, new data demonstrated the nephroprotective effect and cardiovascular benefits of DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors.

La néphropathie représente une complication fréquente et grave du diabète sucré. Elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. Sa prévention est donc essentielle et implique conventionnellement une prise en charge reposant sur le contrôle strict de la glycémie dès le diagnostic de diabète et sur celui de la tension artérielle, avec une place privilégiée pour les ACE-i inhibiteurs et les sartans. Les essais cliniques récents ont permis de mettre en évidence que les nouvelles classes de médicaments antidiabétiques, DPP-4 inhibiteurs, agonistes du GLP-1 et SGLT-2 inhibiteurs, se caractérisaient, outre leur activité hypoglycémiant, par une sécurité ou un bénéfice cardiovasculaire ainsi que par une néphroprotection (fonction rénale et/ou excrétion urinaire d'albumine).

Le but de cet article est de proposer un état des lieux de cette relation clinique entre les nouveaux médicaments hypoglycémiant et leurs effets cardiovasculaires et rénaux.

Que nous apporte cet article ?

L'approche thérapeutique de la néphropathie diabétique est principalement basée sur l'optimisation glycémique, le contrôle tensionnel et le blocage de l'axe rénine-angiotensine. Récemment, plusieurs études ont mis en évidence un effet de protection de certains médicaments hypoglycémiant. C'est le cas pour les DPP-4 i et les agonistes du GLP-1, surtout des SGLT-2 inhibiteurs, qui démontrent également un bénéfice cardiovasculaire

La néphropathie reste en 2020 une complication fréquente et redoutable du diabète sucré (1). Dans nos pays occidentaux, elle s'impose comme la première cause d'insuffisance rénale. Une enquête récente aux États-Unis rapporte d'ailleurs qu'elle concerne directement 36.0% des patients diabétiques de type 1 et 2 (2). Cette néphropathie est associée, entre autres, à une augmentation de la mortalité globale et des décès cardiovasculaires. La littérature l'illustre sans concession : l'étude NHANES III (*Nutrition Health and Examination Survey*) rapporte que les incidences cumulées de mortalité, toutes causes confondues, et de décès cardiovasculaires sont très augmentées chez les sujets diabétiques avec néphropathie (31.1 et 19.6 % respectivement au cours d'un suivi de dix ans) par rapport à ceux indemnes de maladie rénale (11.5 et 6.7 %) (3). Dans l'enquête européenne de Tancredi *et al.*, le risque de décès d'origine cardiaque est multiplié par un facteur 30 chez les diabétiques de type 2 âgés de moins de 55 ans au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT) vs. l'absence de pathologie rénale (4).

L'approche thérapeutique de cette néphropathie est conventionnellement fondée sur l'optimisation glycémique, le contrôle de l'hypertension artérielle, le blocage de l'axe rénine-angiotensine et la maîtrise des autres facteurs de risque (5). Récemment, il a été rapporté dans la littérature scientifique que l'administration de metformine aux patients diabétiques de type 2 était associée à un certain degré de néphroprotection (6-8).

Le but de cet article est de proposer un état des lieux concernant la relation clinique dans le diabète de type 2 entre les « nouveaux » médicaments antidiabétiques, en particulier les DDP-4 inhibiteurs, les agonistes du GLP-1 et les gliflozines, et la néphroprotection qu'ils amèneraient, en termes de fonction rénale et/ou d'albuminurie.

QUELLES CLASSES DE MÉDICAMENTS SONT CONCERNÉES ?

1. INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4 I) (GLIPTINES)

La littérature scientifique a mis en relief, au cours des dernières années, l'intérêt clinique patent des DPP-4 i sur le contrôle glycémique des diabétiques de type 2. Ils trouvent ainsi leur place dans l'algorithme thérapeutique, tel que proposé aujourd'hui par les Sociétés savantes de diabétologie (9). Les principales études interventionnelles (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS et CARMELINA) ont également démontré la sécurité des DDP-4 i et leur neutralité cardiovasculaire, tant au niveau des MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) [décès cardiovasculaires, infarctus ou accident vasculaire cérébral non fatal] que des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou des décès d'origine cardiovasculaire (10-13) (Tableau 1). Seuls SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE avaient mis en évidence une légère augmentation du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (10,11). Ces essais, en particulier SAVOR-TIMI 53, TECOS et CARMELINA, avaient en outre comme objectif d'analyser l'évolution de la fonction rénale et l'excrétion urinaire d'albumine vs. un groupe contrôle (Tableau 2). Il est intéressant, dans ce contexte, de mentionner que sitagliptine (Januvia®), saxagliptine (Onglyza®), alogliptine (Vipidia®) et vildagliptine (Galvus®) peuvent être prescrits en présence d'une insuffisance rénale, à condition qu'il y ait ajustement de la posologie alors qu'aucune adaptation de dose n'est requise pour la linagliptine (Trajenta®), dont le métabolisme est extrarénal. SAVOR-TIMI 53 (pour *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes recorded in patients with diabetes mellitus - Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*) [saxagliptine/placebo] a inclus 16 492 sujets à risque cardiovasculaire dont la majorité (84.4 %) avait une fonction rénale normale ou légèrement altérée (eGFR > 50 ml/min/1.73m²) (pour *estimated Glomerular Filtration Rate*). L'eGFR était de [30-50 ml/min] ou [< 30 ml/min] respectivement chez 13.6 % et 2.0 % des participants. Une micro - ou une macroalbuminurie était constatée chez 26.8 et 9.9 % des sujets (14). Au cours d'un suivi de 2.1 années (médiane), le risque d'événements rénaux (doublement de la créatinine sérique, IRT [dialyse ; transplantation ; créatinine > 6 mg/dl]

ou décès d'origine rénale) était comparable dans les bras saxagliptine et placebo (HR : 1.08 [95 % IC 0.96-1.22]). Le déclin de la eGFR au cours de l'étude était également identique dans les deux groupes (-2.49 vs. -2.36 ml/min/1.73m², p=0.57) . Un résultat comparable avait été retrouvé après 18 mois dans l'étude EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) (n=5 380) [alogliptine/placebo] chez des diabétiques de type 2 aux antécédents récents d'événements coronaires, quel que soit leur degré d'eGFR à l'inclusion (11). En revanche, le traitement par saxagliptine était associé à une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine avec une différence [saxagliptine-placebo] de 19.3 mg/g de créatinine (si eGFR à l'inclusion > 50 ml/min/1.73m²) (p=0.033), de 105.0 mg/g (si eGFR 30-50 ml/min) (p=0.011) et de 245, 2 mg/g (si eGFR <30 ml/min) (p=0.086) (14) (Tableau 2).

TECOS (pour *Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin*) [sitagliptine/placebo] a inclus 14 671 patients diabétiques de type 2 aux antécédents cardiovasculaires. Une mesure de la eGFR était disponible chez 14 525 d'entre eux. 22.9 et 54.2 % des patients étaient classés en stade 1 et 2 de néphropathie, 17.5 % et 5.4 % en stades 3A et B (≥ 90, 60-89, 45-59 et 30-44 ml/min/1.73m² respectivement). Une micro - ou une macroalbuminurie était observée chez 23.3 et 4.8 % des sujets à l'inclusion (Tableau 2). Au cours d'un suivi de 3.0 ans, le déclin de la eGFR était légèrement plus marqué sous sitagliptine (50-100 mg/j) que sous placebo (- 4.0±18.4 vs. - 2.8±18.3 ml/min/1.73m², p<0.001), sans qu'il n'ait de différence eu égard au degré de néphropathie à l'inclusion. Par contre, une réduction significative de l'albuminurie sous sitagliptine était objectivée au terme de l'étude (Δ sitagliptine/placebo : - 0.18 mg/g/créatinine [95 % IC : - 0.35 à - 0.02, p=0.031]) quelle que soit l'atteinte rénale à l'inclusion (15).

CARMELINA (pour *Cardiovascular safety and renal Microvascular outcomeE study with LINAgliptin*) [linagliptine/placebo] (n= 6 979) est l'étude qui a inclus la plus grande proportion de diabétiques à fonction rénale (très) altérée, avec 62.3 % des participants ayant une eGFR inférieure à 60 ml/min/1.73m². La eGFR moyenne était de 54.6 ml/min/1.73m². De plus, une micro - ou une macroalbuminurie (> 30 mg/g) était observée chez 80.1 % des sujets (Tableau 2). Les résultats de CARMELINA étaient globalement en phase avec ceux des études gliptines antérieures (14,15). À nouveau, il n'y avait aucune différence sous linagliptine (vs. contrôle) d'un objectif rénal composite (réduction ≥ 40 % de la eGFR ; IRT ; décès rénal) (RR : 1.04 [95 % IC : 0.89-1.22]). Par contre, la linagliptine réduisait de 14 % la progression de l'albuminurie au cours des 2.2 années de suivi (HR : 0.86 [95 % IC : 0.78-0.95], p=0.0034) (13) (Tableau 2).

2. AGONISTES DU RÉCEPTEUR GLP-1 (GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1)

L'efficacité des agonistes du GLP-1 dans le traitement de l'hyperglycémie chronique du diabétique de type 2 a fait le consensus (16). Ils sont habituellement administrés, en fonction de l'agent utilisé, jusqu'à une eGFR de 15-30 ml/

TABLEAU 1. Synopsis des études évaluant le risque relatif (RR) d'évènements cardiaques sous DPP-4 inhibiteurs, agonistes GLP-1 ou SGLT-2 inhibiteurs vs. placebo

	objectif primaire [MACE] ^o	hospitalisation pour insuffisance cardiaque	mortalité cardiovasculaire
SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine)	1.00	1.27	1.03
EXAMINE (alogliptine)	0.96	1.19	0.85
TECOS (sitagliptine)	0.99	1.00	1.03
CARMELINA (linagliptine)	1.02	0.90	0.96
ELIXA (lixisenatide)	1.02	0.96	0.98
LEADER (liraglutide)	0.87*	0.87	0.78*
SUSTAIN-6 (semaglutide)	0.74*	1.11	0.98
EXSCEL (exenatide)	0.91	0.94	0.88
REWIND (dulaglutide)	0.88*	0.93	0.91
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine)	0.86*	0.65*	0.62*
CANVAS (canagliflozine)	0.86*	0.67	0.87
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	0.93	0.83*+	0.98

^o MACE pour Major Adverse Cardiovascular Events

* significatif pour supériorité vs. placebo

+ objectif composite [décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour décompensation cardiaque] (hospitalisation pour insuffisance cardiaque RR= 0.73)

· agonistes du GLP-1 disponibles en Belgique (non disponible : albiglutide RR MACE : 0.78*)

TABLEAU 2. Caractéristiques cliniques des patients et résultats dans les études princeps DPP-4 inhibiteurs et agonistes GLP-1 vs. placebo

	SAVOR-TIMI 53 saxagliptine 2.5-5.0mg/j [Onglyza ^o]	TECOS sitagliptine 50-100 mg/j [Januvia ^o]	CARMELINA linagliptine 5.0 mg/j [Trajenta ^o]	LEADER liraglutide 1.2-1.8 mg/j [Victoza ^o]	SUSTAIN-6 semaglutide 0.5-1.0 mg/sem [Ozempic ^o]	REWIND dulaglutide 1.5 mg/sem [Trulicity ^o]
n	16 492	14 671 (14 525)	6 979	9 340	3 297	9901
âge (années)*	65	65	66	64	63	66
durée étude (années)*	2.1	3.0	2.2	3.8	2.1	5.4
micro/macro albuminurie (%)**	36.7	28.1	80.1	36.8	NR	35
eGFR < (50) /60 ml/min/1.73m ² (%)	15.6	22.9	62.3	23.1	28.5	22.2
évolution critère composite	HR : 1.08	NR	HR : 1.04	HR : 0.78*	HR : 0.64*	HR : 0.85*
évolution micro/macro albuminurie	+ ↓	+ ↓	+ ↓	+// ↓↓	+// ↓↓	+// ↓↓

* moyenne ou médiane; NR non rapporté ; HR : Hazard Ratio

• dans l'étude SAVOR-TIMI 53 // macroalbuminurie

+ significatif

** exprimé en pourcentage des patients

min/1.73m² (9). Leur intérêt clinique est encore amplifié pour certains d'entre eux (liraglutide, semaglutide, dulaglutide, albiglutide) en raison de leurs dividendes cardiovasculaires (17-20). Comme l'illustre le Tableau 1, en termes d'objectif primaire (MACE), le risque relatif vs. placebo est en effet réduit significativement, dans ces études, de 12 à 26 % (17-20). Une réduction de 9 % des MACE était aussi observée dans EXSCCEL (21).

Les effets des agonistes du GLP-1 dans le champ néphrologique ont principalement été évalués dans les études LEADER, SUSTAIN-6, AWARD-7 et REWIND (Tableau 2).

LEADER (pour *Liraglutide Effect and Action in Diabetes : evaluation of cardiovascular outcome Results*) [liraglutide (Victoza®)/placebo] a inclus 9 340 sujets à haut risque cardiovasculaire dont la eGFR moyenne était de 80 ml/min/1.73m². Une néphropathie de stade 3 et 4 était objectivée respectivement chez 20.7 et 2.4 % des sujets et une micro – ou macroalbuminurie chez 26.3 et 10.5 %. L'essai a mis en évidence au cours d'un suivi de 3.8 ans sous liraglutide vs. placebo une réduction de 22 % du risque d'un critère rénal composite [macroalbuminurie ; doublement de la créatinine ; IRT ; décès rénal] (HR : 0.78 [95 % IC : 0.67 - 0.92], p=0.003) quel que soit le degré d'atteinte rénale à l'inclusion. C'est cependant la moindre probabilité de développement ou d'aggravation d'une macroalbuminurie dans le groupe interventionnel qui *in fine* rend compte de ce résultat (HR : 0.74 [95 % IC : 0.60- 0.91], p=0.004). Aucune différence significative n'était notée pour les autres composants du critère rénal pluriel. Cela étant, le déclin de la eGFR était (modestement) réduit de 2 %, en particulier au stade 3 de la néphropathie (p=0.01) et l'albuminurie de 17 % (p<0.001) dans le bras liraglutide (22).

SUSTAIN-6 (pour *Trial to Evaluate Cardiovascular and other long term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes*) [semaglutide (Ozempic®)/placebo] montre que la probabilité de développer ou d'aggraver, au cours d'un suivi de 2.1 années, une néphropathie [macroalbuminurie, doublement de la créatinine sérique, clairance de la créatinine < 45 ml/min/1.73m², dialyse, transplantation] dans une cohorte de 3 297 sujets à haut risque cardiovasculaire était réduite de 36 % dans le groupe semaglutide vs. placebo (HR : 0.64 [95 % IC : 0.46-0.88], p=0.005). C'est cependant à nouveau une diminution de 46 % du nombre de patients avec macroalbuminurie persistante sous semaglutide (2.7 vs. 4.9 %) qui sous-tendait l'excellence de ce résultat (HR : 0.54 [95 % IC : 0.37-0.77], p=0.01) (18).

AWARD-7 (pour *Assessment of Weekly Administration of LY2189265[dulaglutide] in diabetes*) [dulaglutide (Trulicity®)/glargine (Lantus®)] a inclus 577 sujets diabétiques de type 2 traités pendant 52 semaines par dulaglutide (1.5-0.75mg/sem) ou par glargine. Tous les sujets avaient une néphropathie modérée à sévère (stades 3-4). La eGFR moyenne était de 38 ml/min/1.73m². Une micro – ou une macroalbuminurie était retrouvée chez 83 %, 76 % et 75 % des patients respectivement dans les groupes dulaglutide 1.5 mg, 0.75 mg et glargine. Le traitement par dulaglutide a été associé à une moindre diminution de la eGFR (-0.7ml/

min/1.73m²) par rapport à la glargine (- 3.3 ml/min) avec, à la 52^e semaine, une eGFR à 34.0 ml/min/1.73m² [dulaglutide 1.5 mg, p=0.005 vs. glargine], 33.8 ml/min [dulaglutide 0.75 mg, p=0.009 dulaglutide vs. glargine] et 31.3 ml/min [glargine]. Une réduction comparable de l'albuminurie était observée dans les trois bras de l'étude (-22.5 %, -20.1% et -27.1 % respectivement sous dulaglutide 1.5, 0.75 et glargine (23). Très récemment, Gerstein *et al.*, dans l'étude REWIND, ont rapporté, au cours d'un suivi de 5.4 ans de patients dont l'eGFR à l'inclusion était de 76.9 ml/min/1.73m², une réduction significative de 15 % d'un objectif rénal composite (HR : 0.85 [95 % CI : 0.77-0.93], p=0.0004), principalement lié à une réduction de risque de macroalbuminurie (HR : 0.77 [95 % CI : 0.68-0.87], p<0.0001) (24).

Les DDP-4 i et agonistes du GLP-1 ont donc principalement démontré un effet antiprotéinurique, ce que l'étude ELIXA en 2015 [lixisenatide (Lyxumia®) vs. placebo] avait déjà suggéré (25). Le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) rendant compte de ces observations sont multifactoriels. À côté de leurs effets glycémique, pondéral et tensionnel, cette classe de médicaments pourrait surtout agir directement sur le rein, via une liaison aux récepteurs GLP-1 au sein des glomérules. Ceci amènerait secondairement l'activation d'une cascade de réactions biochimiques conduisant à une réduction du stress oxydatif rénal et de l'inflammation ainsi qu'à une moindre hypoxémie (26).

3. LES SGLT-2 INHIBITEURS (GLIFLOZINES)

Le bénéfice glycémique et cardiovasculaire des SGLT-2 inhibiteurs (pour *Sodium-Glucose Cotransporter-2*) a été démontré de manière péremptoire chez les diabétiques de type 2 (Tableau 1). Dans EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*) (99 % des patients en prévention cardiovasculaire secondaire), une réduction des MACE de 14 %, associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (- 35 %) et de décès cardiovasculaire (- 38 %) a été mise en évidence (27). Des résultats globalement comparables en termes de MACE et d'insuffisance cardiaque ont été retrouvés dans CANVAS (*CANagliflozin CardioVascular Assessment Study*) (65.6 % des patients en prévention secondaire) (28). Enfin, dans DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), le critère composite [décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque] a également diminué de 17 %. Il faut mentionner que, dans cette étude, la majorité des sujets (59.4 %), contrairement aux deux précédentes, était en prévention cardiovasculaire primaire (29,30). Très récemment, dans l'étude DAPA-HF, publiée dans le *New Engl J Med*, McMurray *et al.* démontrent un bénéfice clinique de la dapagliflozine vs. placebo dans une cohorte de 4744 patients avec décompensation cardiaque (NYHA classe II, III, IV) et une fraction d'éjection ≤ 40 %. Comme indiqué dans le Tableau 3, l'objectif composite principal (aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès CV) était réduit de 26 % dans le groupe dapagliflozine (IC : 0.65-0.85,

p < 0.001). Important, ces résultats remarquables étaient constatés tant chez les patients diabétiques que non diabétiques (31). Des essais en cours comme EMPEROR et EMPERIAL avec l'empagliflozine devraient prochainement rapporter d'autres résultats dans le champ de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou préservée.

Toutes ces études ont également mis en évidence une « plus-value » rénale (par rapport au placebo) (même si l'efficacité antihyperglycémique *per se* de cette classe de médicaments s'émousse sous un seuil d'eGFR < 60 ml/min/1.73m²). Elles ont inclus majoritairement des diabétiques à fonction rénale « normale » ou légèrement altérée, avec une eGFR moyenne au-delà de 70 ml/min/1.73m² et une albuminurie normale chez plus de la moitié des sujets (Tableau 4) (28,30,32). Le Tableau 5 montre sous gliflozines vs. placebo une réduction de 24 à 40 % du risque de survenue d'un objectif rénal préspecifié : empagliflozine : HR : 0.61 [95 % IC : 0.53-0.70], (p<0.001) ; canagliflozine : HR : 0.60 [95 % IC : 0.47- 0.77] (non testé statistiquement pour raisons méthodologiques) et dapagliflozine : HR : 0.76 [0.67-0.87] [HR :0.53 [95 % IC : 0.43-0.66]. La réduction de ce risque se retrouvait tant chez les patients en prévention cardiovasculaire primaire que secondaire, et quel que soit le degré d'atteinte rénale à l'inclusion (33).

Comme illustré dans le tableau 3, EMPA-REG a aussi mis en évidence une diminution significative des différents composants du critère rénal pluriel, ainsi qu'une réduction de 38 % du risque de progression vers une macroalbuminurie (HR : 0.62 [95 % IC 0.54-0.72], p<0.001), ce qui fut aussi retrouvé sous canagliflozine vs. placebo dans CANVAS (HR : 0.73 [95 % IC : 0.67-0.79]) et dapagliflozine (HR : 0.73 [95 % IC : 0.67-0.79] (Tableau 4) (28,32, 34,35).

L'étude CREDENCE (pour *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*)

a inclus 4 401 diabétiques de type 2, âgés de 63 ans, avec une atteinte rénale modérée à sévère préexistante (35). Soixante pourcent des patients avaient une eGFR inférieure à 60 ml/min. Une albuminurie > 300 mg/g était présente chez 88 % des sujets.

Tous bénéficiaient déjà à l'inclusion d'un traitement par ACE-i ou sartans à dose maximale. L'objectif principal de l'étude était de déterminer le risque d'IRT (dialyse, transplantation, eGFR <15 ml/min/1.73m²), de doublement de la créatinine ou de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire sous 100 mg de canagliflozine (Invokana®) ou placebo au cours d'un suivi de 2.6 ans. Plusieurs objectifs secondaires ont aussi été analysés (dans un ordre statistiquement hiérarchisé). Les principaux résultats de CREDENCE montrent une réduction de 30 % de l'objectif primaire, quel que soit le degré de fonction rénale ou d'albuminurie à l'inclusion et de 34 % d'un objectif secondaire « ciblé » intégrant spécifiquement l'IRT, le doublement de la créatinine et le décès rénal. Ces résultats sont observés tant chez les patients en prévention cardiovasculaire primaire que secondaire (p=0.91 pour interaction) (congrès ADA 2019, San Francisco). Une réduction d'IRT *per se* et d'autres objectifs exploratoires, comme le risque de dialyse, transplantation et décès rénal, consolident ces résultats exemplaires, renforcés encore par une réduction de 31 % de l'albuminurie (95 % IC : 26-35) et par un moindre déclin annuel de la fonction rénale sous canagliflozine (Δ canagliflozine/placebo : 1.52 ml/min/1.73m²/an [-1.11 à 1.93]). L'étude n'a pas mis en évidence d'augmentation d'effets secondaires, y compris rénaux vs. placebo (36,37). Sur base de cette étude, la US Food and Drug Administration (FDA) a validé le 1^{er} octobre 2019 la place de la canagliflozine comme traitement ralentissant l'évolution de la maladie rénale et diminuant le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque chez les diabétiques de type 2 avec néphropathie.

TABLEAU 3. ÉTUDE DAPA-HF CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES ET NON DIABÉTIQUES

	dapagliflozine	placebo	HR [95/IC]
n	2373	2371	
âge (années)	66.2±11.0	66.5±10.8	
BMI (kg/m²)	28.2±6.0	28.1±5.9	
patients diabétiques (%)	41.8	41.8	
Objectif primaire* (%)	16.3	21.2	0.74 [0.65-0.85] ⁺
aggravation DC**	10.0	13.7	0.70 [0.59-0.83]**
hospitalisation pour DC	9.7	13.4	0.70 [0.59-0.83]**
consultation urgente pour DC	0.4	1.0	0.43 [0.20-0.90]**
décès CV	9.6	11.5	0.82 [0.69-0.98]**

*objectif primaire : aggravation de la décompensation cardiaque (DC) ou décès cardiovasculaire (CV)

**hospitalisation ou consultation urgente pour DC

+ p < 0.001 ; ++ non évalué statistiquement pour raison méthodologique

TABLEAU 4. Caractéristiques cliniques des patients et résultats dans les quatre études princeps SGLT-2 inhibiteurs vs. placebo

	EMPA-REG empagliflozine 10-25 mg/j [Jardiance®]	CANVAS canagliflozine 100-300 mg/j [Invokana®]	DECLARE-TIMI 58 dapagliflozine 10 mg/j [Forxiga®]	CREDESCENCE canagliflozine 100 mg/j [Invokana®]
<i>n</i>	7 020	10 142	17 160	4 401
<i>âge (années)*</i>	67	63	64	63
<i>durée étude (années)*</i>	2.6	2.4	4.2	2.6
<i>prévention CV secondaire (%)</i>	99	65.6	40.6	50
<i>eGFR (ml/min/1.73 m²)*</i>	74	76.5	85.2	56.2
<i>eGFR<60 ml/min/1.73 m² (%)</i>	25	20	7.4	60
<i>albuminurie (mg/g créatinine)*</i>	18	12.3	13	927
<i>microalbuminurie (%)</i>	28.7	22.6	23.9	11
<i>macroalbuminurie (%)</i>	11.0	7.6	6.9	88

* moyenne ou médiane

TABLEAU 5. Évolution du risque rénal sous gliflozines (vs. placebo) chez le diabétique de type 2 avec eGFR > 70 ml/min/1.73m² (moyenne)

	EMPA-REG empagliflozine 10-25 mg	CANVAS canagliflozine 100-300 mg	DECLARE-TIMI 58 dapagliflozine 10 mg
<i>critère composite</i>	HR : 0.61 [-39%] ⁺⁺	HR : 0.60 [-40%] ^{**}	HR : 0.76 [-24%] ^{***} HR : 0.53[-47 %] ^{****}
<i>doublement créatinine sérique</i>	HR : 0.56 [-44%] ⁺	NR	NR
<i>dialyse/transplantation</i>	HR : 0.45 [-55%] ⁺	NR	0.41 [-59 %]
<i>albuminurie</i>			
- <i>microalbuminurie (incident)</i>	HR : 0.95 [-5%] ⁺⁺	NR	0.79 [-21%] ^o
- <i>progression de la (macro) albuminurie</i>	HR : 0.62 [-38%] ⁺	HR : 0.73 [-27%]	0.73 [-27 %]
- <i>régression de la (macro) albuminurie</i>	-	HR : 1.70 [+70%]	1.41 [+41 %]
<i>Δ eGFR en fin d'étude gliflozine-placebo (ml/min/1.73m²)</i>	4.7 ⁺	NR	2.0

* néphropathie débutante ou évolutive (macroalbuminurie, doublement de la créatinine, dialyse/transplantation/décès rénal)

**réduction de ≥40 % de la eGFR - dialyse/transplantation/décès rénal

*** réduction de ≥ 40 % de la eGFR (en deçà de 60 ml/min/1.73m²) ; insuffisance rénale terminale, décès rénal/CV ; ****mêmes paramètres que *** sauf décès CV ; ^o micro- macroalbuminurie

-HR pour Hazard Ratio ; [réduction du risque relatif] ; + significatif ; ++ non significatif

Les résultats CANVAS et DECLARE (à l'exception du critère composite principal) n'ont pas été testés statistiquement dans l'étude princeps pour raisons méthodologiques

Très récemment, en phase avec ces données, chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie modérée à sévère, Pollock *et al.* ont également observé sous dapagliflozine une réduction de 21 % (95 % CI - 34 à -5.2) de l'excrétion urinaire d'albumine après 24 semaines de traitement (38).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour rendre compte de l'effet de néphroprotection de la classe des gliflozines (39). Parmi eux, les auteurs privilégient le rétablissement sous glucorétiques de la boucle de rétrocontrôle tubuloglomérulaire par l'apport dans le tubule distal de glucose et de sodium. Ceci amène une vasoconstriction réflexe de l'artéiole afférente du glomérule avec, en conséquence, une diminution de la perfusion glomérulaire et une réduction de la pression intraglomérulaire. D'autres mécanismes font appel à une réduction de l'inflammation locale et à une meilleure oxygénation intrarénale via, entre autres, une diminution du taux d'angiotensine II et d'hormone natriurétique cardiaque. L'absence de différence marquée entre bras interventionnel et contrôle (eu égard au design des études) en termes d'HbA1c, de poids et de pression artérielle plaide contre une contribution physiopathologique proactive de ces différents paramètres dans les résultats observés (39).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

La néphropathie diabétique est une complication chronique aux conséquences cliniques et humaines considérables. L'optimisation glycémique en est le premier pilier thérapeutique. Cette approche est surtout efficace aux stades des micro- et macroalbuminurie. Son efficacité est moindre sur les critères de fonction rénale tels que le doublement de la créatinine, l'IRT ou le décès rénal, comme rapporté dans la méta-analyse de Coca *et al.* (40). Le second pilier de traitement est le contrôle tensionnel. Dans ce contexte, les ACE-i et les sartans restent un premier choix comme traitements antihypertenseurs et

antiprotéinuriques. Une troisième voie thérapeutique fondée sur les résultats des études interventionnelles met en évidence un effet collatéral de protection rénale de plusieurs médicaments hypoglycémisants. C'est le cas pour les DPP-4 i, et surtout pour les agonistes du GLP-1 avec leur effet de réduction de l'albuminurie. C'est encore le cas pour les gliflozines avec une néphroprotection qui concerne à la fois la fonction rénale et l'excrétion urinaire d'albumine. Ces dividendes semblent physiopathologiquement liés au médicament *per se*, (et à sa classe) (41), indépendamment de ses effets sur les autres facteurs de risque (glycémie, tension artérielle et/ou poids). C'est ce qui ressort de l'ensemble des essais où les différences de ces paramètres (HbA1c, tension artérielle, poids) entre bras interventionnel et contrôle au cours du suivi étaient ténues, eu égard d'ailleurs aux exigences méthodologiques des protocoles. Ces résultats renforcent l'intérêt en 2020 de ces médicaments pour lesquels une sécurité ou un bénéfice cardiovasculaire avaient déjà été mis en relief (42,43).

Il n'est donc guère étonnant au vu de ce double bénéfice rénal et cardiovasculaire que les sociétés savantes de diabétologie recommandent, en cas d'insuffisance rénale chez le diabétique de type 2, après échec de la metformine, d'abord les SGLT-2 inhibiteurs ou, s'il y a contre-indication et/ou une eGFR inadéquate, les agonistes du GLP-1. En termes cardiovasculaires, en prévention secondaire, en présence d'une macroangiopathie cardiaque, elles privilégient les agonistes du GLP-1 et/ou les SGLT-2i et, s'il y a insuffisance cardiaque, logiquement, les SGLT-2 i, avant les agonistes du GLP-1, après échec des biguanides. Cette démarche thérapeutique doit cependant intégrer, pour les cliniciens, les effets secondaires éventuels de ses médicaments – et leur coût sociétal. Leur prescription rentre dès lors dans le cadre d'un traitement personnalisé et d'une approche holistique du patient diabétique. Quoi qu'il en soit, cette avancée thérapeutique contribue à l'optimisation de la prise en charge, sur le terrain, du patient diabétique de type 2.

RÉFÉRENCES

- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, *et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3S1):S1-S28.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, *et al.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302-8.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29;373(18):1720-32.
- Buyschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Neven E, Vervaeke B, Brand K, *et al.* Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder. *Kidney Int.* 2018 Jul;94(1):102-113. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.027.
- De Broe ME, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective Effects of Metformin. *Nephron.* 2018;138(4):261-274. doi: 10.1159/000481951.
- Buyschaert M, Djrolo F, Amoussou Guenou *et al.* La metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe. *Médecine des maladies métaboliques.* 2016 ; doi : 10.1016/S1957-2557(16)30034-7.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Oct 4. pii: dc180033. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al.*; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, *et al.*; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):69-79.
- Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, *et al.* Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):69-76.
- Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304-2310.
- Hemmer A, Maiter D, Buyschaert M, *et al.* Long-term effects of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetic patients: A retrospective real-life study in 131 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan - Feb;13(1):332-336. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.007.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Conso A, *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, *et al.* Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; Published online June 10, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, *et al.* EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, *et al.*; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848.
- Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, *et al.* Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jun 7. pii: S0140-6736(19)31150-X. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.*; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
- Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug;28(8):2263-2274. doi: 10.1681/ASN.2016121372.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.

29. Buysschaert M. Dapagliflozin and cardiovascular events in type 2 diabetes : the model of the DECLARE-TIMI 58 TRIAL. *Louvain Med.* 2019; 138 (1): 3-7.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.*; for DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
31. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al.*; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323-334.
33. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
34. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, *et al.* Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
35. Raz I, Wiviott SD, Yanuv I, *et al.* Effects of dapagliflozin on the urinary-to-creatinine ratio in type 2 D: a predefined analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized placebo control trial. Abstract, American Diabetes Association, June 7/011.2019, San Francisco
36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al.*; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
37. Buysschaert M. La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro – cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2. Synopsis de l'étude CRENDENCE. *Louvain Med.* 2019; 139 (5): 255-260.
38. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, *et al.* Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jun;7(6):429-441. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5.
39. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, *et al.* Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
40. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, *et al.* Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012 May 28;172(10):761-9. doi: 10.1001/archinternmed.
41. Clegg LE, Heerspink HJL, Penland RC, *et al.* Reduction of Cardiovascular Risk and Improved Estimated Glomerular Filtration Rate by SGLT2 Inhibitors, Including Dapagliflozin, Is Consistent Across the Class: An Analysis of the Placebo Arm of EXSCEL. *Diabetes Care.* 2019 Feb;42(2):318-326. doi: 10.2337/dc18-1871.
42. Buysschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. *Louvain Med.* 2017 ; 136 : 293-299.
43. Buysschaert M, Preumont V, Buysschaert B. Médicaments hypoglycémisants dans le diabète de type 2 et néphroprotection : un nouvel axe thérapeutique ? *Med Mal Metab* 2019 ; accepté

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires UCL Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. CHR de Huy, Service de Néphrologie, Rue des Trois-Ponts, 2, B-4500 Huy
3. CHR de Mons, Service d'Endocrino-diabétologie, Av. B. Constantinople 5, B-7000 Mons
4. Oporto Medical School, University of Oporto, Portugal
5. NYU School of Medicine, NYU Diabetes Prevention Program, USA

CORRESPONDANCE

Pr. (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service d'Endocrinologie et Nutrition
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles, Belgique
 E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

COURT RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT :

Invokana et canagliflozine 100 mg comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». Invokana 300 mg comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 300 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 117,6 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. Invokana 100 mg comprimés pelliculés : Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face. Invokana 300 mg comprimés pelliculés : Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** Invokana est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique. - En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. - En complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Concernant les résultats d'études vis-à-vis de l'association de traitements, des effets sur le contrôle glycosémiq ainsi que des événements cardiovasculaires et des populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Résumé des caractéristiques du produit. Posologie :** La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr ≥ 60 mL/min qui nécessitent un contrôle glycosémiq plus étroit, le dosage peut être augmenté à 300 mg par jour par voie orale (voir « Insuffisance rénale »). Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par le médicament présente un risque. Chez les patients présentant des signes de délépion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. **Populations particulières :** La fonction rénale et le risque de délépion volémique doivent être pris en compte. **Insuffisance rénale :** Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min. La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRt) ou les patients sous dialyse en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. **Précautions pédiatriques et la sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants :** La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables :** Révisé du profil de sécurité. La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 18 249 patients atteints de diabète de type 2, dont 11 078 patients traités par canagliflozine et 7 170, par un comparateur, ayant reçu un médicament lors de 14 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle. Au total, 10 134 patients ont été traités en double-aveugle pendant un moyen de 49 semaines. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine) à metformine + sulfamide hypoglycémiante et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiante, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez $> 0,5$ % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées versus placebo et versus comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables. Les effets indésirables présentés sont issus des analyses poolées des études cliniques versus placebo. **Comparateur actif décrit ci-dessus :** Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post-commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessus sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différences catégorielles de fréquence sont indiquées selon la convention suivante: très fréquent ($> 10\%$, fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Des effets indésirables (MODRA) à partir des études contrôlées versus placebo et comparateur actif ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Infections et infestations. Indéterminée :** Fasciite nécrosante du périmé (gangrène de Fournier)¹. **Affections du système immunitaire. Rare :** Réaction anaphylactique². **Troubles du métabolisme et de la nutrition. Très fréquent :** Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiante. **Peu fréquent :** Déshydratation³. **Rare :** Acidocétose diabétique⁴. **Affections du système nerveux. Peu fréquent :** Sensation vertigineuse posturale⁵, syncope⁶. **Affections vasculaires. Peu fréquent :** Hypertension⁷, hypertension orthostatique⁸. **Affections gastro-intestinales. Fréquent :** Constipation, soif⁹. **Nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Peu fréquent :** Eruption cutanée¹⁰, urticaire. **Rare :** Angiodème¹¹. **Affections musculo-squelettiques et systémiques. Peu fréquent :** Fracture osseuse. **Affection du rein et des voies urinaires. Fréquent :** Polyurie ou pollakiurie. **Infections des voies urinaires** (pyélorérite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation). **Peu fréquent :** Insuffisance rénale¹² (principalement dans le contexte de délépion volémique). **Affections des organes de reproduction et du sein. Très fréquent :** Candidose vulvovaginale, balanite ou balanoposthite, candida et infection génitale fongique. **Rare :** La pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. Le pourcentage moyen de diminution de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,4% et 5,2% versus 0,9% pour le cholestérol total, 9,4% et 10,3% versus 4,0% pour le HDL-cholestérol¹³; 5,7% et 9,3% versus 1,3% pour le LDL-cholestérol¹⁴; 2,2% et 4,4% versus 0,7% pour le cholestérol non-HDL¹⁵; 2,4% et 0,0% versus 7,6% pour les triglycérides. ¹⁶ La variation moyenne de l'hématoctrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,0% pour le placebo. ¹⁷ Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo. ¹⁸ Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. ¹⁹ Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% et 1,0% pour le placebo. ²⁰ La variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo. **Description de certains effets indésirables. Affection des membres inférieurs :** Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à presque un doublement du risque d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme intégré CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, de longue durée, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer 10 134 patients. Le déséquilibre s'est produit dès les premières semaines de traitement. Les patients CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant un moyen de respectivement 5,7 et 2,1 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, le risque d'amputation était supérieur chez les patients ayant un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à l'amputation du programme intégré CANVAS sont présentés par le tableau. Dans d'autres études sur le diabète de type 2 portant sur la canagliflozine, incluant une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence n'a été observée par rapport au contrôle vis-à-vis du risque d'amputation des membres inférieurs. **Tableau :** Analyse intégrée des amputations dans les essais CANVAS ET CANVAS-R: Placebo (n = 4 344) - B; canagliflozine (n = 5 790). Nombre total de sujets présentant des événements, n (%): A: 47 (1,1) - B: 140 (2,4); taux d'incidence (pour 100 patients-années): A: 0,34 - B: 0,63; RR (IC 95 %): A: -- B: 1,97 (1,41, 2,75);

Amputation mineurs, n (%): A: 34/47 (72,3) - B: 99/140 (70,7); Amputation majeure, n (%): A: 13/47 (27,7) - B: 41/140 (29,3). **Remarque :** l'incidence repose sur le nombre de patients ayant subi au moins une amputation et non le nombre total d'événements d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du Jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation. Le pourcentage d'amputations mineures et majeures se fonde sur le niveau d'amputation le plus élevé pour chaque patient. ²¹ Orteil et médio pied; ²² Cheville, sous le genou et au-dessus du genou. Chez les sujets ayant subi une amputation, l'orteil et le médio pied représentent les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (voir tableaux 2). Des amputations multiples (certains impliquant les deux membres inférieurs) ont été observées peu fréquemment et dans des proportions similaires au sein des deux groupes de traitement. Les infections des membres inférieurs, ulcères du pied diabétique, artériopathies périphériques et gangrènes étaient les événements médicaux les plus fréquemment associés à la nécessité d'une amputation au sein des deux groupes de traitement. **Effets indésirables liés à la délépion volémique :** Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées versus placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie et syncope) a été de 1,2 % avec canagliflozine 100 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées versus traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs. Dans l'une des études cardiovasculaires de longue durée dédiées (CANVAS), dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les taux d'incidence des effets indésirables liés à la délépion volémique ont été de 2,3 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 2,9 avec canagliflozine 300 mg et 1,9 avec placebo. Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (n = 12 441) a été menée chez des patients provenant de 13 études de phase 3 et de phase 4 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de furosé, les patients avec un DFGe initial compris entre 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de furosé, les taux d'incidence ont été de 5,0 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg et 5,7 avec canagliflozine 300 mg, contre 4,1 événements pour 100 patients-années avec placebo et 4,7 événements pour le placebo. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², les taux d'incidence ont été de 5,2 événements pour 100 patients-années d'exposition avec canagliflozine 100 mg et 5,4 avec canagliflozine 300 mg, contre 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition avec placebo et 3,8 pour le placebo. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les taux d'incidence ont été de 5,3 avec canagliflozine 100 mg et 6,1 avec canagliflozine 300 mg, contre 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la délépion volémique et à des effets indésirables graves liés à la délépion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine. **Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline :** La fréquence des hypoglycémies a été faible (moins de 1 événement pour 100 patients-années) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 46,2 % et 58,6 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo, contre respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. **Infections mycosiques génitales.** Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patients ont présenté une infection des voies urinaires. Les infections des voies urinaires ont été plus fréquentes sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 % et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine. **Fracture osseuse.** Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) de 4 327 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient de 1,6, 1,8 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, respectivement sous 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans une deuxième étude cardiovasculaire (CANVAS-R) de 8 007 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,1 et 1,3 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, on n'a observé aucune différence dans le risque de fracture n'a été observé par rapport au placebo. Les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,2 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse. **Populations particulières. Patients âgés (≥ 65 ans) :** Dans une analyse poolée de 13 études contrôlées versus placebo et contrôles versus comparateur actif, le profil de sécurité de canagliflozine chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe ($-3,4$ et $-4,7$ mL/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg comparées au groupe contrôle (4,2 mL/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. **Insuffisance rénale :** Les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la délépion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypoglycémie) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur avec canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé au placebo. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la délépion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypoglycémie), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,

Effets secondaires des traitements du myélome multiple

Sarah Bailly¹, Sarah Amat¹, Catherine Percy¹, Thomas Gérard¹, Laurane Lallemand¹, Aline Munting¹, Marie-Christiane Vekemans¹

Side effects of multiple myeloma treatments

The prolonged use of new drugs such as proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma is associated with adverse side effects that represent a daily challenge for physicians. We propose a series of recommendations based on clinical cases.

KEY WORDS

Multiple myeloma, side effect, proteasome inhibitor, immunomodulator, monoclonal antibody, case report

Dans le traitement du myélome multiple, l'usage au long cours de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, et la gestion de leurs potentiels effets secondaires représente un nouveau challenge au quotidien pour les médecins. Nous proposons quelques recommandations à travers une série de cas cliniques.

Le myélome multiple... 150.000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde chaque année, 800 en Belgique, la seconde néoplasie hématologique en termes de fréquence.

Les progrès accomplis ces 15 dernières années dans la prise en charge de cette maladie sont considérables. L'usage des inhibiteurs du protéasome, des immunomodulateurs et plus récemment des anticorps monoclonaux font du myélome une affection chronique requérant, comme toute affection chronique, un traitement au long cours. Dans ce contexte, gérer les effets secondaires de ces traitements est devenu une priorité afin de préserver la qualité de vie des patients. Nous avons choisi certaines situations de notre vie quotidienne pour illustrer ce propos.

CAS N°1

Un homme de 67 ans suivi depuis 2013 pour un myélome asymptomatique IgA Lambda est admis pour altération de l'état général. Il présente une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine sérique à 9,47 mg/dl. Le taux de chaînes légères Lambda est à 4292 mg/L avec une protéinurie de l'ordre de 830 mg/L constituée de chaînes légères Lambda en quantité modérée. La ponction médullaire révèle une infiltration diffuse par des plasmocytes anarchiques, caractérisés par une translocation t(4;14) avec une délétion del(17p). Le bilan osseux identifie une atteinte diffuse du rachis avec une fracture pathologique de D8. Le traitement par Velcade-Dexaméthasone initié rapidement permet de corriger la fonction rénale, avec obtention d'une très bonne réponse partielle après 4 cycles.

Alors que le patient est admis pour intensification chimiothérapique suivie d'autogreffe, il se plaint de picotements des extrémités avec sensation de brûlure d'apparition brutale, évoquant une polyneuropathie sensitive liée au bortézomib.

Le terme **polyneuropathie** (PN) recouvre toute forme d'atteinte inflammatoire ou dégénérative des nerfs périphériques. Bien que parfois induite par le myélome lui-même, elle est le plus souvent d'origine médicamenteuse, et plus précisément liée à l'administration de 2 drogues utilisées de manière standard en induction chez les patients nouvellement diagnostiqués, le bortézomib et la thalidomide. L'atteinte sensitive est prédominante, se manifestant par des paresthésies des extrémités avec sensation d'engourdissement (1,2).

La polyneuropathie liée à la thalidomide (Th-PN) affecte essentiellement les grosses fibres nerveuses. L'atteinte est dépendante de la dose administrée, de la durée du traitement, et est souvent irréversible. L'atteinte motrice est moins fréquente, et se manifeste par une faiblesse musculaire et des crampes (1,3).

La polyneuropathie liée au bortézomib (B-PN) est aussi dose-dépendante, peut survenir de manière subaiguë, parfois de manière insidieuse, habituellement après les 2 premiers cycles de traitement. Elle touche plutôt les petites fibres nerveuses, débutant au niveau des extrémités, évoluant de manière habituellement symétrique, progressive et ascendante. Elle se manifeste par des paresthésies, une hyperesthésie, des douleurs neuropathiques, une altération de la sensation thermique des extrémités (1,3). Dans les formes sévères (grade 3), elle peut induire un handicap significatif dont la récupération peut ne pas être complète (1,4). L'incidence de

la B-PN est notablement réduite suite au recours systématique à la voie d'administration sous-cutanée (5), et aux espacements des doses dans les schémas d'administration hebdomadaire (6). Le risque de développer une B-PN est majoré en présence de facteurs de prédisposition génétique ou de facteurs métaboliques comme le diabète ou l'éthylisme. L'administration concomitante de cyclophosphamide ou de thalidomide réduirait ce risque (3). Le diagnostic est essentiellement clinique, l'EMG ayant peu d'impact (1), mettant en exergue le rôle primordial de l'éducation du patient et de la surveillance systématique de l'apparition de PN.

Le bortézomib et la thalidomide peuvent aussi induire une **polyneuropathie autonome** qui se manifeste par des lipothymies ou une hypotension orthostatique, de la constipation, de l'impuissance, et de la bradycardie par diminution de l'adaptabilité du rythme cardiaque (1,7). Elle nécessite une attention particulière, surtout chez les sujets âgés, car elle peut imposer une réduction voire l'arrêt des médicaments anti-hypertenseurs, et dans de rares cas, l'administration d'alpha-adrénergiques comme la midodrine ou des fluorocorticoïdes. Une hydratation correcte et le port de bas de contention peuvent être utiles.

Le **tremblement** est aussi un effet secondaire méconnu de la thalidomide, souvent interprété de manière erronée comme étant lié à l'administration concomitante de dexaméthasone (8). Il disparaît rapidement à la diminution ou l'arrêt du traitement, faisant alors la preuve du diagnostic.

Les différentes caractéristiques des polyneuropathies induites par la thalidomide ou le bortézomib sont reprises dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. Principaux effets secondaires de grade 3 observés avec les inhibiteurs du protéasome (3)

	Bortézomib	Carfilzomib	Ixazomib
%	Vd IV / SC	Kd / KRd	IRd
Thrombocytopénie	29 / 9-13	9 / 17	19
Neutropénie	14 / 18	NR / 30	23
Anémie	10 / 10-12	14 / 18	9
Polyneuropathy	8 / 5	1 / 3	2
Diarrhée	7 / 2-7	3 / 4	6
Nausées	2 / 0-1	1 / NR	2
Fatigue	5 / 2-7	5 / 8	4
Troubles cardiaques	NR / 3	9 / 4	3
Dyspnée	5 / 2	5 / 3	NR
Rash	1 / NR	NR	5

• Abréviation : NR, non rapporté

Afin de prévenir et traiter les polyneuropathies, nous recommandons :

1. D'éduquer le patient à reconnaître les symptômes évoquant une polyneuropathie (Tableau 2).
2. De rechercher systématiquement les signes

et les symptômes d'atteinte périphérique et autonome avant chaque injection de bortézomib et à l'initiation de chaque cycle de thalidomide (Tableau 3), en s'aidant éventuellement de questionnaires (Tableau 4).

TABLEAU 2. Symptômes inauguraux décrits dans le cadre d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome multiple, en fonction du type de fibres atteintes

Polyneuropathie	Symptômes
Sensitive	Hypoesthésie Paresthésie: « numbness », « tingling », « pin-prick » sensation Hyperesthésie Ataxie, « gait disturbance » Douleur neuropathique
Motrice	Faiblesse Tremblements
Autonome	Constipation Troubles érectiles Orthostatisme Bradycardie

TABLEAU 3. Caractéristiques cliniques des polyneuropathies induites par la thalidomide et le bortézomib (1,3)

Caractéristiques de la polyneuropathie	Bortézomib	Thalidomide
Incidence	< 40%	Élevée (jusque 70%)
Grade 1/2	+/- 30%	+/- 50%
Grade 3/4	< 10%	+/- 20%
Type	Essentiellement sensorielle, rarement motrice, souvent douloureuse	Essentiellement sensitive, parfois motrice
Facteurs favorisants	Nombre de cycles Exposition antérieure à la thalidomide	Augmentée avec administration prolongée
Impact sur le traitement	Limite la dose et la durée du traitement	Limite la dose et la durée du traitement
Réversibilité	Réversible dans > 50%, nécessité d'adaptation des doses	Souvent irréversible

TABLEAU 4. Exemple de feuille d'autosurveillance de la polyneuropathie

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point NON = 0 point **Score du Patient : /10**

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

- Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :
- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
 - ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
 - ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
 - ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

En cas d'**apparition** de symptômes évocateurs de polyneuropathie liée au bortézomib ou à la thalidomide, il est essentiel :

1. De ne pas méconnaître le rôle potentiel d'autres médicaments pouvant induire des polyneuropathies périphériques (Tableau 5).
2. D'identifier d'autres étiologies qui pourraient déboucher sur un traitement causal.
3. De grader la polyneuropathie avec une échelle de toxicité (Tableau 6), en considérant qu'en présence de douleurs, le grade doit être majoré d'une unité.
4. D'adresser le patient en neurologie pour bilan complémentaire.
5. D'adapter le traitement, au prix d'une diminution de dose ou d'un arrêt de la médication (Tableau 6).
6. De traiter adéquatement la douleur neuropathique (Tableau 7).

TABLEAU 5. Liste non exhaustive de médicaments susceptibles d'induire une polyneuropathie périphérique

Polyneuropathies d'origine médicamenteuse	
Classes	Molécules
Agents anti-cancéreux	Alcaloïdes de la pervenche / Taxanes / Dérivés du platine Bortezomib / Lénalidomide, thalidomide
Agents antimicrobiens	Chloroquine / Colistine / Dapsone / Ethambutol, isoniazide / Itraconazole, voriconazole Lamivudine / Linezolid / Nitrofurantoïne / Tenofovir
Médicaments du système cardiovasculaire	Amiodarone / Digoxine / Statines
Agents immunosuppresseurs	Interferons / Penicillamine
Autres	Cimetidine / Colchicine / Levodopa / Lithium / Phénytoïne

TABLEAU 6. Attitude recommandée en présence d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome (3,7)

Sévérité de la neuropathie	Bortezomib	Thalidomide
Grade 1 : asymptomatique ; paresthésies, faiblesse et/ou perte des réflexes, en l'absence de douleur ou de perte de fonction	Néant	Suivi clinique du patient. Réduction des doses en cas d'aggravation des plaintes (! la réduction des doses ne s'associe pas systématiquement avec une amélioration des plaintes).
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 : peu symptomatique ; interférant avec la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne	Réduction des doses à 1 mg/m ² 2x par semaine ou 1.3 mg/m ² 1x par semaine	Réduction des doses ou interruption du traitement. Suivi clinique du patient. En l'absence d'amélioration ou d'aggravation des plaintes, arrêt du traitement. En cas d'amélioration des plaintes (retour au grade 1 ou mieux), reprise du traitement à dose réduite, en tenant compte du risque/ bénéfice.
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 : très symptomatique ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre ensuite le traitement à doses réduites (0.7 mg/m ² 1x par semaine)	Arrêt du traitement.
Grade 4 : neuropathie avec handicap ou atteinte autonome sévère	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement.

TABLEAU 7. Traitement de la polyneuropathie périphérique

Stratégie thérapeutique en cas de polyneuropathie	
Médicaments	Dosage
Agents antiépileptiques	Gabapentine 300-900 mg/jour ; titrer jusque 2400 mg/jour Pregabaline 150 mg/jour, titrer jusque maximum 300 mg/jour (dose maximale) Carbamazepine 100-600 mg 2x par jour
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline 25-100 mg/jour, max. 200 mg/jour Nortriptyline 120-25 mg/jour, titrer jusqu'à dose efficace (habituellement 75 mg/jour)
Inhibiteurs de la sérotonine et dérivés	Duloxétine 30 mg/jour la première semaine, augmenter jusque max 60 mg/jour Venlafaxine 75-150 mg/jour
Opioides	Tramadol odis, 200-400 mg/jour Oxycodone CR 5 à 10 mg par 12 heures ; titrer tous les 3 jours jusque maximum 60 mg par 12 heures Fentanyl patches (Cannabis médical)
AINS	Ibuprofène 600 mg 2x/j (en l'absence de contre-indication)
Agents topiques	Gel contenant du baclofène 10 mg, amitriptyline 40 mg et kétamine 20 mg, à appliquer 2X par jour Lidocaïne patches
Autres	Acupuncture, hypnose Pas d'indication d'usage en routine de compléments alimentaires ou vitamines à hautes doses

CAS N°2

Un homme de 64 ans porteur d'un myélome multiple IgA Kappa stade III multitraité, en très bonne réponse partielle sous pomalidomide-dexaméthasone, se présente dans un contexte de dyspnée survenant au moindre effort, s'accompagnant de pyrexie à 38°C, toux sèche en quintes, non influencée par le décubitus, pour lequel un traitement par amoxicilline-clavulanate a été initié. Il accuse une perte pondérale récente de 4 kg et note des sudations profuses. L'examen clinique révèle des crépitations

des 2 champs pulmonaires inférieurs avec une saturation à l'air inférieure à 90%. La radiographie du thorax, complétée par un scanner thoracique, identifie des infiltrats postérieurs bilatéraux rentrant dans le cadre d'une pneumonie bibasale, d'origine infectieuse en première hypothèse (Figure 1). Le lavage bronchiolo-alvéolaire ramène des cellules d'origine inflammatoire, sans signe de malignité, avec à la biopsie, la présence un pneumocystis jirovecii.

FIGURE 1. Image de pneumonie bilatérale liée à une infection à pneumocystis carinii chez un patient atteint de myélome multiple multitraité, sous pomalidomide et dexaméthasone



(A) Radiographie du thorax (face)



(B) Scanner du thorax

Le myélome s'accompagne d'un risque accru d'**infections** (risque multiplié par 7 pour les infections bactériennes, par 10 pour les infections virales), particulièrement durant les 2 à 4 premiers mois de traitement, représentant une cause importante de mortalité (9). Ce risque dépend de l'âge du patient, de la présence de comorbidités, de la survenue de neutropénie de grade 3-4 induite par la chimiothérapie ou l'administration d'agents immunomodulateurs, éventuellement combinés à la dexaméthasone (10,11). Les infections sont fréquentes sous l'association légalidomide-dexaméthasone (30% des patients nouvellement diagnostiqués) (11), mais aussi sous la combinaison bortézomib-dexaméthasone (12). Parmi les germes impliqués, on retient *E. Coli* en premier lieu, suivi par le pneumocoque et *Haemophilus* (9). Les infections virales sont communes sous bortézomib et anticorps monoclonaux, et concernent des réactivations de virus herpès, moins fréquemment de virus d'hépatite ou virus respiratoires (13). Les infections à *pneumocystis jirovecii* sont peu rapportées dans la littérature, le risque étant inhérent à la suppression de l'immunité T.

Nous recommandons :

1. La prise systématique d'**aciclovir** chez tout patient sous inhibiteur du protéasome ou anticorps monoclonal (14), ce pour toute la durée du traitement et jusque 6 mois post-greffe. Le valaciclovir offre une biodisponibilité supérieure à l'aciclovir et permet, en cas de zona, de réduire l'incidence des douleurs post-zonateuses (15) mais il n'est pas remboursé en Belgique.
2. Une **prophylaxie antibiotique** par triméthoprim-sulfaméthoxazole en cas de lymphopénie de grade 4 (CD4), favorisée par l'autogreffe et l'administration d'anticorps monoclonaux. Une antibiothérapie (ampicilline ou quinolone) peut être indiquée durant les premiers mois de traitement, mais doit être restreinte aux patients à haut risque d'infection, particulièrement les patients âgés et fragiles, en cas d'infections récurrentes, d'hypogammaglobulinémie (IgG) ou de comorbidités cardiaques, pulmonaires ou rénales.
3. L'administration d'**immunoglobulines IV** (400 mg/kg une fois toutes les 4 semaines) chez les patients présentant des antécédents d'infections bactériennes récurrentes, avec ou sans immunoparésie, et chez ceux présentant une infection sévère répondant peu ou lentement à l'antibiothérapie (16,17).
4. La **vaccination** du patient et son entourage contre la grippe, du patient contre *Haemophilus influenzae* (ActHIB) et le pneumocoque (Prevenar 13, puis dans un délai de 8 semaines, Pneumovax à répéter tous les 5 ans) (18). En cas de maladie active, la réponse vaccinale peut s'avérer suboptimale (19), il faut parfois monitorer le taux d'anticorps (pneumocoque) et revacciner le patient si le taux d'anticorps n'est pas suffisant (20). On recommande de vacciner les patients au stade de MGUS ou de myélome asymptomatique, ou lorsque la maladie est suffisamment contrôlée (après la greffe). Les vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle) doivent être évités.
5. L'administration de **G-CSF** en cas de neutropénie de grade 3-4 ou de neutropénie fébrile (21), et chez les patients à haut risque de neutropénie fébrile (22), en tenant compte du fait que les patients multitraités ont souvent une réserve médullaire faible. Habituellement, une dose de 300 µg est suffisante pour restaurer la neutrophilie.

CAS N°3

Un patient de 56 ans en traitement d'entretien par légalidomide après une seconde autogreffe pour un myélome multiple IgA Lambda stade IIA, se plaint de manière récurrente de diarrhées avec inconfort abdominal. Plusieurs coprocultures se révèlent négatives.

Les **diarrhées chroniques** sont une complication fréquente du traitement du myélome, particulièrement lors de l'administration de bortézomib ou de légalidomide. Le terme « diarrhée » évoque l'existence de plus de 4 mouvements quotidiens de selles constituées de plus de 75% d'eau.

Les diarrhées peuvent survenir en cas d'infections gastro-intestinales bactériennes ou virales, de neuropathie ou d'atteinte muqueuse induite par le traitement. Récemment, on a associé la prise de légalidomide au long cours à la survenue de diarrhées s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome de malabsorption lié à une accumulation de sels biliaries au niveau de l'intestin grêle (23). Ce syndrome peut être amélioré par une diète pauvre en graisses et/ou la prise de dérivés de cholestyramine qui, quand elle améliore rapidement la fréquence et l'intensité des plaintes, sert de test diagnostique (24).

En cas de diarrhées chroniques, nous proposons :

1. D'exclure une infection intestinale par coproculture, et si le test se révèle négatif, de débuter la prise orale de dérivés de cholestyramine, 625 mg jusque 6 fois par jour. En cas d'échec, nous proposons le Loperamide 2mg toutes les 3h, maximum 4 à 6 fois par jour.
2. De recommander une diète pauvre en graisses.

- De réserver l'usage de probiotiques aux patients non immunodéprimés.
- Dans les cas réfractaires ou en cas de complications digestives, d'envisager l'administration de dérivés de la somatostatine.
- En fonction de l'âge, une consultation en gastro-entérologie et la réalisation d'une colonoscopie doivent s'envisager au cas par cas.

CAS N°4

Un patient de 62 ans en rechute précoce d'un myélome multiple à chaînes légères Kappa stade IIIA, ISS 3, débute une seconde ligne thérapeutique à base de bortézomib-lenalidomide-dexaméthasone, sous prophylaxie antithrombotique par aspirine, compte tenu de l'absence de facteurs de risque autre que sa maladie. À l'occasion d'un épisode d'entérite, il développe une induration du mollet droit évocatrice d'une thrombose veineuse de la veine saphène interne droite et de la veine fémorale commune droite, qui justifie une anticoagulation par Nadroparine à dose thérapeutique.

Les **accidents thromboemboliques** sont des complications fréquentes du myélome, non seulement en raison du caractère « thrombogène »

de l'affection elle-même, mais aussi des traitements prescrits auxquels s'ajoutent les facteurs de risque propres du patient (25) (Tableau 8). Ces accidents surviennent essentiellement à l'initiation du traitement, lorsque la maladie est active.

Les recommandations internationales proposent :

- Une **prophylaxie** anti-thrombotique tenant compte des facteurs de risque liés au patient, la maladie et le traitement, l'aspirine étant suffisante chez certains patients, alors que d'autres justifient une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou warfarine à dose thérapeutique (25). Les doses d'HBPM doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale (clearance de créatinine inférieure à 30 ml/minute) ou de masse corporelle (BMI) extrême. Il est parfois nécessaire de monitorer le taux d'anti-Xa. La durée de la prophylaxie n'est pas définie (non étudié à ce jour), mais est habituellement recommandée pour une période de 4 à 6 mois pour les HBPM, quand il s'agit de facteurs de risque liés au traitement (26) (Tableau 9). En cas d'administration du lenalidomide en maintenance, il n'est pas nécessaire d'administrer une prophylaxie, le risque d'accident thromboembolique étant faible (11).

TABEAU 8. Facteurs de risque de thrombose à considérer chez un patient traité pour un myélome multiple (25)

Facteurs de risque de thrombose		
Liés au traitement	Liés au patient	Liés au myélome
IMiDs Dexaméthasone haute dose Erythropoïétine Anthracyclines Chimiothérapie multi-agents	Age Antécédent de thrombo-embolie Infection Immobilisation Comorbidités cardiovasculaires Thrombophilie acquise Cathéter de voie centrale Chirurgie	Maladie active non contrôlée Hyperviscosité

TABEAU 9. Recommandations en termes de prophylaxie des événements thrombo-emboliques chez les patients atteints de myélome multiple, en traitement (26)

Recommandations pour la prophylaxie anti-thrombotique		
Facteurs de risque	Nombre de facteurs de risque	Traitement proposé
Traitement spécifique	≥ 1	HBPM ou warfarine (INR 2-3)
Patient-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Myélome-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Patient ou myélome-spécifique	≥ 2	HBPM ou warfarine 5INR 2-3)

2. En cas d'**accident thromboembolique** survenant sous un traitement anticoagulant prophylactique bien conduit, il convient d'arrêter temporairement l'immunomodulateur jusqu'à atteindre un état d'anticoagulation complète. Chez les patients sous aspirine, de substituer celle-ci par une dose thérapeutique d'HBPM ou de warfarine (25). Chez les patients sous HBPM à dose prophylactique, de majorer le traitement en visant des doses thérapeutiques. L'agent immunomodulateur peut être repris à la dose initiale en tenant compte des risques et bénéfices du traitement anticoagulant. Il y a peu de données concernant l'usage des NOAC (24,27).

CAS N°5

Une patiente de 69 ans, porteuse de multiples comorbidités, suivie pour un myélome multiple IgG Kappa stade IIIA multitraité, évolue vers leucémie à plasmocytes qui nécessite l'instauration d'un traitement par carfilzomib et dexaméthasone. Sous ce traitement, elle est hospitalisée à plusieurs reprises pour dyspnée, douleurs thoraciques et palpitations. Le premier accès de dyspnée de grade 3 survient le lendemain de la première administration de carfilzomib. Dans le mois qui suit, elle est admise aux soins intensifs pour douleurs thoraciques constrictives associées à une dyspnée de grade 3, à 48h de l'administration du traitement. Ultérieurement, elle présente une fibrillation auriculaire compliquée d'un accès de tachycardie ventriculaire. L'échographie cardiaque réalisée 4 jours après l'administration du carfilzomib confirme une hypertension artérielle pulmonaire. Le bilan exclut une embolie pulmonaire ou une coronaropathie. Les plaintes rétrocedent complètement à l'arrêt du carfilzomib.

La **toxicité cardiaque** du carfilzomib se manifeste essentiellement par de l'hypertension artérielle survenant au décours immédiat de la perfusion (15% des cas), plus rarement par un accès de décompensation cardiaque ou de l'hypertension pulmonaire (5% des cas). Un quart des patients rapporte une **dyspnée** discrète ou modérée après l'infusion de produit (27,28). Le risque de développer une toxicité cardiaque sur carfilzomib est favorisé par l'âge avancé (>75 ans), la présence d'antécédents cardiovasculaires, de radiothérapie thoracique, d'exposition à certains agents cardiotoxiques, d'administration de corticoïdes à hautes doses ou d'anthracyclines et d'amyloïdose cardiaque (29). La toxicité cardiaque peut aussi survenir chez des patients sans antécédents cardiaques significatifs.

Elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Le mécanisme causal de cette toxicité n'est pas connu mais on suspecte un effet direct de la molécule sur les cellules endothéliales (30). Il s'agit d'un effet de classe qui n'est pas propre au carfilzomib puisqu'il est aussi rapporté avec le bortézomib et l'ixazomib, mais dans une moindre mesure (31,32).

Avant de débiter un traitement par inhibiteur du protéasome, il est recommandé :

1. D'identifier les éventuels facteurs de risque cardiovasculaire du patient. L'échographie cardiaque ou les biomarqueurs cardiaques comme le NT-pro-BNP ont peu de valeurs prédictives (30).
2. De contrôler l'hypertension artérielle avant l'administration du carfilzomib (TA systolique < 140 mmHg), et après celle-ci (jusqu'à 3h après la fin de la perfusion au J1 du cycle 1), car les patients hypertendus sont le plus à risque de développer des complications. Si nécessaire, préférer la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, éventuellement en combinaison à un vasodilatateur ou un diurétique, ou un beta-bloquant.
3. D'assurer une hydratation par NaCl 0.9% 250ml avant et après la première dose de carfilzomib du cycle 1 de manière à prévenir le syndrome de lyse tumorale, en évitant toute surcharge hydrique qui pourrait précipiter une décompensation cardiaque.
4. De respecter une durée de perfusion de 30 minutes du carfilzomib, au moins pour les 2 premiers cycles, cette durée pouvant être réduite à 10-20 minutes en l'absence de complications à partir du cycle 3 (33).
5. De discuter l'indication du carfilzomib chez les patients âgés de plus de 75 ans, et si l'indication est retenue, de débiter le traitement à doses réduites.

Si une insuffisance cardiaque liée au carfilzomib est suspectée, il est recommandé :

1. D'arrêter le carfilzomib afin d'évaluer la fonction cardiopulmonaire, et ce jusqu'à récupération.
2. Après récupération, de reprendre le traitement en tenant compte du profil de risques/bénéfices, le plus souvent à dose réduite, en monitorant la surcharge hydrique (33).

Les recommandations pour l'administration du carfilzomib sont reprises dans le Tableau 10.

TABEAU 10. Précautions d'administration du carfilzomib (33)

Mesures préventives en cas d'administration du carfilzomib	
Hydratation	Demander au patient de boire 8 verres d'eau par jour Limiter l'hydratation IV à 250 ml NaCl 0.9% avant et après la perfusion de carfilzomib
Dexaméthasone	Administrer 4 mg per os ou IV avant chaque dose de carfilzomib

CAS N°6

Un patient âgé de 85 ans, suivi pour un myélome multiple IgA Kappa, stade IIIB, ISS 2, présente une progression de sa maladie qui requiert l'administration de lénalidomide et dexaméthasone. À l'initiation du 2^{ème} cycle, il présente un rash maculo-papulaire prurigineux, non douloureux, débutant au niveau des membres inférieurs et s'étendant progressivement vers le haut. Ce rash

nécessite l'administration d'anti-histaminiques, puis de corticostéroïdes, et finalement impose l'arrêt du lénalidomide. Plus tard, en présence d'une nouvelle progression, un traitement par pomalidomide et dexaméthasone est instauré. À l'initiation du 2^{ème} cycle, le patient présente un rash cutané prurigineux sous forme d'un érythème diffus sévère, contrôlé par l'application de dermocorticoïdes (Figure 2).

FIGURE 2. Image de rash sur lénalidomide : dermatite acnéiforme, se manifestant parfois par des plaques, des macules ou un urticaire prurigineux



Les **complications cutanées** des agents immunomodulateurs, comme le rash, sont parmi les effets non hématologiques les plus communément observés avec cette classe de médicaments. Plus d'un quart des patients peut présenter un rash qui survient habituellement durant le 1^{er} mois de traitement (34). L'éruption prend un aspect morbilliforme, semblable à une dermatite acnéiforme, se manifeste parfois par des plaques, des macules ou un urticaire prurigineux, et disparaît endéans 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement. Des phénomènes d'épidermolyse toxique ou de syndrome de Steven Johnson ont aussi été rapportés, de manière exceptionnelle.

Les éruptions sur bortézomib sont exceptionnelles (35), hormis une réaction inflammatoire au site d'injection qui est fréquente.

En cas de survenue d'un rash sur immunomodulateur, il est utile :

1. De se rappeler que de multiples médicaments comme les antibiotiques peuvent avoir une toxicité cutanée, justifiant d'une anamnèse fouillée et précise.
2. En cas de rash modéré, d'appliquer des dermocorticoïdes et de prescrire des anti-histaminiques.
3. En cas de rash sévère, d'arrêter le lénalidomide et d'administrer des corticoïdes par voie générale, en sachant que les lésions s'améliorent dans un délai de 7 à 15 jours.
4. D'envisager la réintroduction du médicament quand la situation cutanée est contrôlée, car dans la plupart des cas, l'éruption cutanée ne réapparaît

pas (36,37). Malheureusement, les médecins sont généralement peu enclins à réintroduire la molécule en cause, de peur de voir le problème réapparaître, ce qui prive le patient d'une ligne thérapeutique. La dexaméthasone peut être remplacée par des doses intermittentes de prednisone.

Ce même patient présente progressivement des lésions hyperkératosiques du crâne, correspondant à des carcinomes spinocellulaires (Figure 3). Les **néoplasies primitives secondaires** (SMP) surviennent avec une

incidence un peu plus fréquente lors de l'exposition prolongée au lénalidomide, particulièrement lorsque celui-ci est combiné à un agent alkylant (Tableau 11) (11). Il n'y a pas de recommandation pour continuer ou non le lénalidomide après survenue d'une SMP. Cette décision sera prise au cas par cas, en fonction du type de SPM, de la qualité de la réponse au traitement, du type d'effet secondaire lié au lénalidomide et des autres options thérapeutiques (Figure 3).

FIGURE 3. Images de cancers cutanés multiples chez un patient sous lénalidomide



TABLEAU 11. Principaux effets secondaires de grade 3 observés avec les agents immunomodulateurs (3)

Type of side effect	Thalidomide		Lenalidomide					Pomalidomide
	MPT ¹⁰	Thal-Dex ⁹	RD ¹¹⁻¹³	Rd18 ⁹	Rdcont ⁹	MPR ⁶³	MPR-R ⁶³	Pom-dex ¹⁴
Hematological, %								
Anemia	14	NR	8-13	16	18	29	27	33
Neutropenia	48	9	12-41	26	28	96	100	48
Neutropenic fever	NR	NR	3	NR	NR	2	7	10
Thrombocytopenia	14	NR	6-15	8	8	50	46	22
Nonhematological, %								
Peripheral neuropathy	10	13†	2	1	<1	NR	NR	1
Diarrhea	NR	NR	3	3	4	3	1	1
Constipation	10	8	2-3	2	2	NR	NR	2
Nausea	1	4	1-3	NR	NR	NR	NR	1
Infection	13	2	10-19	21	22	10	15	30
Fatigue	8*	15	6-15	9	7	5	2	5
Dyspnea	NR	11	2-3	4	6	NR	NR	5
Cardiac disorders	2	NR	6	7	12	5	5	NR
Thrombosis or embolism	12	20	8-26	6	8	1	5	1
Rash	NR	4	1	5	6	5	5	NR

CAS N°7

Un patient de 78 ans suivi pour un myélome stade IIIB, ISS 3, multi-traité, débute une nouvelle ligne thérapeutique comportant du daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38. Durant la première perfusion, il présente des frissons, avec dyspnée et éruption justifiant une hospitalisation, d'évolution rapidement favorable sous corticoïdes.

Les **réactions secondaires à l'infusion** sont des effets secondaires fréquemment observés avec

le daratumumab, elles concernent près de 45% des patients malgré une prévention adéquate par corticoïdes, anti-histaminiques et paracétamol (38-40). La réaction survient habituellement lors de la 1ère injection, est discrète ou modérée, se manifestant par une congestion nasale ou une irritation de la gorge, de la toux, de la dyspnée, des frissons, des nausées. Un bronchospasme peut aussi être observé, particulièrement chez les patients porteurs de bronchite chronique obstructive. Des réactions retardées ont aussi été rapportées.

Avant de débuter un traitement par daratumumab, il est recommandé :

1. De pratiquer une spirométrie chez tous les patients et particulièrement chez ceux qui sont connus ou suspectés d'être porteurs d'une BPCO.
2. D'administrer à titre de prophylaxie du montelukast 10 mg en association à des bronchodilatateurs de courte et longue durée d'action ou des corticoïdes inhalés, lors des infusions du premier cycle (41).
3. De prévenir les réactions retardées par l'administration de 20 mg de méthylprednisolone dans les 2 jours qui suivent l'infusion de daratumumab.

Dans l'avenir, le daratumumab sera disponible sous une forme sous-cutanée, ce qui réduira probablement le temps d'infusion et l'apparition des phénomènes réactionnels sur perfusion.

L'**elotuzumab** induit moins de réactions, seulement 10% des patients présentant des réactions sous forme de fièvre, frissons et HTA modérée (14).

CAS N°8

Un patient de 84 ans suivi depuis des années pour un myélome multiple IgG Kappa de stade IIB, ISS 1, signale une fatigue de grade 3 alors qu'il est traité par une association de lénalidomide-dexaméthasone, plainte qui impose l'arrêt du traitement après 10 cycles. Deux ans plus tard, en raison d'une nouvelle progression de la maladie, ce schéma est repris mais

dès le premier cycle, le patient développe à nouveau une fatigue de grade 3. La diminution des doses de lénalidomide n'influence aucunement cette fatigue qui finit par imposer l'arrêt du traitement. En 2014, une nouvelle progression nécessite d'envisager une nouvelle ligne thérapeutique. Sous pomalidomide-dexaméthasone, le patient développe à nouveau un tableau de fatigue de grade 3 pour lequel la diminution des doses n'a aucun effet favorable.

La **fatigue** est un symptôme fréquemment rencontré avec les immunomodulateurs. Il n'y a pas de recommandations particulières en dehors de la pratique d'un peu d'exercice (3).

CAS N°9

Un patient de 84 ans sous bortézomib-dexaméthasone présente une rougeur avec gonflement des paupières supérieures, évoquant une blépharite (Figure 4).

FIGURE 4. Images de blépharite sur bortézomib



Les **blépharites** secondaires au bortézomib répondent à un traitement antibiotique topique par hydrocortisone/oxytétracycline mais requièrent parfois l'administration de doxycycline par voie générale (3,42).

RÉFÉRENCES

1. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, *et al.* Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1086-1095.
2. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, *et al.* Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;26(4):595-608.
3. Delforge M, Ludwig H *et al.* How i manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017;129(17):2359-2367.
4. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, *et al.* Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):23-31.
5. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, *et al.* Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica.* 2014;99(6):1114-1122.
6. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
7. Ludwig H, Delforge M, Facon T, *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-1560.

8. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol.* 2011;1(3):194-205.
9. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, *et al.* Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-113.
10. Rajkumar S V, Greipp PR, Jacobus S, *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29-37.
11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, *et al.* Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-917.
12. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-527.
13. Teh BW, Slavin MA, Harrison SJ *et al.* Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11): 1.
14. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, *et al.* Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621-631.
15. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, *et al.* Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2006;17(7):1051-1059. doi:10.1093/annonc/mdj132
16. H.M. Chapel, M. Lee, R. Hargreaves, D.H. Pamphilon, A.G. Prentice, for the UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma 1, H.M. Chapel FRCPath a, R. Hargreaves MRCPPath b, M. Lee PhD c, D.H. Pamphilon MB d AGPF e. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 1994;Volume 343(Issue 8905):Pages 1059-1063.
17. Musto P *et al.* Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1995;(945-946).
18. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, *et al.* European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
19. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;16(9):495-502.
20. Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, *et al.* Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(7):e285-e288.
21. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
22. Palumbo A *et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012:1759-1769.
23. Pawlin C, Khan MS MA *et al.* Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014; 124(15):2467.
24. Pawlyn Charlotte *et al.* Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014;124(15):2467.
25. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-423.
26. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, *et al.* Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986-993.
27. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, *et al.* Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94(6):635-640.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, *et al.* Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
29. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):25-32.
30. Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M, *et al.* Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: An endothelial effect? *Blood Cancer J.* 2016;6(1).
31. Subedi A, Sharma LR, Shah BK. Bortezomib-induced acute congestive heart failure: a case report and review of literature. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1797-1799.
32. Kumar SK, Lacy MQ, *et al.* Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood.* 2015;126(23):3050.

33. Mikhael J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;16(5):241-245.
34. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2013;13(4):424-429.
35. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.
36. Tinsley SM, Kurtin SE, Ridgeway JA. Practical Management of Lenalidomide-Related Rash. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15(S):S64-S69.
37. Kevin Barley, Wei He, Shradha Agarwal SJ& AC. Outcomes and management of lenalidomide-associated rash in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2016 (57(11)):2510-2515.
38. Richardson PG, Ahmadi T, Weiss BM, *et al.* Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37-
39. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, *et al.* Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
40. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, *et al.* Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
41. Chari A. *et al.* Use of Montelukast to Reduce Infusion Reactions in an Early Access Treatment Protocol of Daratumumab. *Blood.* 2016;(128):2142.
42. Veys M-C, Delforge M, Mombaerts I. Treatment With Doxycycline for Severe Bortezomib-Associated Blepharitis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(7):e109-e112.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

AFFILIATIONS

1. Service d'hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pr. MARIE-CHRISTIANE VEKEMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service d'hématologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 Belgique

trulicity[®]
dulaglutide en injection hebdomadaire

Demonstrated **primary**
and secondary CVD
prevention^s in patients
with type 2 diabetes¹⁻³

Trulicity[®], a simple approach
to a 1st injectable

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (100% rembourse*):
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	102,14 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	102,14 €	0 €



REWIND[®]
Trulicity CV Outcomes Trial

^s **MACE-3** = non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and CV death, **CVD** = cardiovascular disease, **MI** = Myocardinfarct.

1. SPC Trulicity[®], last approved version.

2. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.

3. In REWIND, Trulicity[®] 1,5mg was superior compared to placebo in patients ≥ 50 years with either prior CV disease or with ≥ 2 CV risk factors, treated with standard of care.

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique ; en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (ISGLT2), la dose de metformine et/ou de l'ISGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). Insuffisants rénaux Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Insuffisants hépatiques Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas de double, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans les études de phases II et III terminées de l'enregistrement initial, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiantes. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : > 1/10 ; fréquent : > 1/100 ; < 1/10 ; peu fréquent : > 1/1 000 ; < 1/100 ; rare : > 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases II et de phase III. Tableau 1 - Fréquences des effets indésirables du dulaglutide. **Classe de système d'organe. Affections du système immunitaire : Peu fréquent ;** Hypersensibilité. **Rare :** Réaction anaphylactique **Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent :** Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine* ou de la metformine plus glibépiride). **Fréquent :** Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone). **Peu fréquent :** Déshydratation. **Affections gastro-intestinales : Très fréquent :** Nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale. **Fréquent :** Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation. **Rare :** Pancréatite aiguë. **Indéterminée :** Occlusion intestinale non mécanique. **Affections hépatobiliaires : Peu fréquent :** Lithiase biliaire, cholécystite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rare :** Angio-œdème **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent :** Fatigue **Peu fréquent :** Réactions au site d'injection **Investigations :** Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré* Rapportés après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 12,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué dans les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou (www.afmps.be ou adverser@reactions.fagg-afmps.be). Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopharmacie (BBB), CHR de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85/87, fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, tél. : (+352) 2478 5592, fax : (+352) 2479 5615, e-mail pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 21 octobre 2019 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

* Chez les patients adultes diabétiques de type 2 avec un taux d'HbA_{1c} > 7,5%, traités pendant au moins 3 mois avec un ou plusieurs antidiabétiques, y compris la metformine et un IMC ≥ 30 kg/m². Trulicity[®] ne peut pas être associé à une gliptine, une gliflozine ou tout autre incrétonomimétique.

Lilly

La maltraitance infanto-juvénile, parlons-en !

Maya Drachman¹, Emmanuel de Becker²

Child and youth abuse, let's talk about it!

Child and youth abuse is a societal as well as medical issue. Over time, its management has changed. As a physician, it is essential to recognize the clinical signs and know how to think and act in case of concern and suspicion. When a child describes acts of abuse, the physician must do everything in his power to provide him with help, while being bound by professional secrecy. The physician can break this secret in case of imminent, serious, and urgent risk endangering the child's life. Nowadays, it is known that child abuse has consequences for the adults of tomorrow and is associated with increased physical and psychological problems. We propose guidelines for the care of abused children, taking into account the particularity of the Belgian system.

KEY WORDS

Abuse, prevention, trauma, multidisciplinary, legal, care, network.

La maltraitance infanto-juvénile est une question sociétale autant que médicale dont la prise en charge a évolué au cours du temps. Il importe, en tant que médecin, de connaître les points d'appel et de savoir comment penser et agir en cas d'inquiétude et de suspicion. Sur le terrain, lorsqu'un médecin rencontre un enfant qui décrit des actes de maltraitance, il a le devoir de tout mettre en œuvre pour lui apporter de l'aide, tout en étant tenu au secret professionnel. Un médecin peut rompre ce secret lorsqu'il évalue un danger imminent, grave et urgent mettant en péril la vie de l'enfant. On sait aujourd'hui que la maltraitance des enfants a des conséquences sur les adultes de demain avec une augmentation des problèmes physiques et psychiques. Nous proposons des balises pour la prise en charge des enfants victimes de maltraitance tout en tenant compte de la particularité du système belge.

INTRODUCTION

La maltraitance infanto-juvénile est une question sociétale autant que médicale dont la prise en charge a évolué au cours du temps. Il importe, en tant que médecin, de connaître les points d'appel et de savoir comment penser et agir en cas d'inquiétude et de suspicion.

Rappelons au préalable l'importance de la maltraitance sur le plan épidémiologique.

L'organisation mondiale de la santé¹ nous donne quelques chiffres éloquentes : un adulte sur quatre déclare avoir été victime de violences physiques et une femme sur cinq ainsi qu'un homme sur treize parlent de violences sexuelles durant l'enfance. On peut dès lors s'interroger sur la rareté des interpellations des médecins en salle d'urgence qui, confrontés à des lésions suspectes, n'ont pas toujours le réflexe de faire appel aux services spécialisés. Cette contribution propose un recueil de quelques balises pratiques sous forme de questions/réponses, ceci pour aider le clinicien à repérer et à (bien) réagir dans toute situation avérée ou suspectée de maltraitance de mineurs d'âge.

1 Organisation Mondiale de la Santé : OMS, L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), est l'institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948.

QU'EST-CE QUE LA MALTRAITANCE INFANTO-JUVÉNILE ?

Dès son arrivée au monde, l'enfant a des besoins, des besoins primaires qui tendent à préserver l'intégrité physique, des besoins de sécurité affective et matérielle, de reconnaissance et de limites. Tout parent tente de répondre au mieux à ces différentes attentes. Il s'agit en soi d'un travail quotidien, souvent éreintant. Certains adultes sont en difficulté pour apporter sécurité et bien-être nécessaires à l'enfant afin qu'il puisse bien grandir. Il est donc important de pouvoir repérer les situations préoccupantes afin de pouvoir apporter l'aide et le soin nécessaire aux familles pour tendre vers l'équilibre le plus serein. Avant de la définir, il est important de noter que la maltraitance n'est pas dépendante du milieu social.

La maltraitance infanto-juvénile désigne des faits de négligence ou de violence allant à l'encontre d'une personne âgée de moins de 18 ans et considérée comme vulnérable.

Si on se réfère à la définition brève du Larousse Médical, il s'agit de :

« Toute violence physique, tout abus sexuel, tout sévices psychologique sévère, toute négligence lourde ayant des conséquences préjudiciables sur l'état de santé de l'enfant et sur son développement physique et psychologique. »

Si le concept d'intentionnalité renvoie par essence à la philosophie, nous nous limiterons à une compréhension clinique de celui-ci dans notre cadre spécifique de travail. Ainsi l'acte maltraitant intentionnel correspond à une volonté délibérée, consciente de l'adulte d'agresser l'enfant. À côté de ces cas de figure, nous rencontrons des situations où certes le parent violence l'enfant, mais sans qu'il ne soit en réalité capable de considérer la portée de ses actes. C'est le cas pour les personnes développant une symptomatologie psychiatrique avérée avec par exemple processus délirant ou hallucinatoire manifeste; la question se pose également pour les personnes présentant une déficience cognitive. Si les conséquences sur l'enfant peuvent être similaires, il y a lieu, dans le chef des cliniciens chargés de l'évaluation, de différencier les situations et d'estimer ce qui est à l'œuvre dans la psyché de l'adulte (ou de l'adolescent) auteur de maltraitance. Dans toute prise en charge, nous devons toujours tenir compte de certains mécanismes défensifs puissants (comme la dissociation ou le déni) qui peuvent empêcher les individus à ouvrir des pans de leur fonctionnement psychique. Il en découle souvent une grande complexité quant aux aspects de responsabilité...Comment se positionner sans tomber dans une simplification délétère basée sur un raisonnement binaire (non-responsable/ totalement responsable)?...

Par ailleurs, il y a lieu de considérer ce que d'aucuns nomment le « relatif culturel ». Ici, le parent répète par exemple certains comportements dans une

dimension éducative sans toujours percevoir les retombées sur l'enfant. Ce n'est alors que lors de la phase d'évaluation que les adultes concernés, entendant les professionnels ouvrir les multiples aspects relationnels entre parents et enfants, peuvent comprendre d'une part les conséquences sur les enfants et d'autres part la nécessité d'opérer certains changements dans leurs propres attitudes.

Regroupons alors les principales formes de maltraitance :

- la maltraitance physique (lésions visibles ou non, généralement infligées à l'enfant comme des coups, des morsures, des coupures, etc. pouvant donner lieu à des plaies, ecchymoses, rougeurs, etc.) est potentiellement visible à l'examen clinique. Le syndrome du bébé secoué est repris dans ce type de maltraitance bien que la dimension d'intentionnalité de nuire peut parfois être difficilement définie ;
- la maltraitance sexuelle : évoque la participation (active/passive) d'un enfant ou d'un mineur d'âge à une activité sexuelle qu'il n'est pas en mesure de comprendre et qui ne concorde pas à son développement ou qui transgresse les interdits fondamentaux concernant les filiations au sein de la famille ;
- la maltraitance psychologique : concerne l'ensemble des interactions négatives à l'encontre de l'enfant : propos systématiquement dénigrants, humiliation, implication dans des conflits qui ne le concerne pas, chantage affectif, etc. ;
- les négligences : correspondent à des situations de carence qui compromettent le développement psychologique et physique de l'enfant. Il s'agit d'élément essentiel du quotidien : alimentation, habillement, soins médicaux, stimulation, etc.

Il est important d'attirer l'attention sur les enfants dits à risque. Ce sont des jeunes sujets qui évoluent dans des situations limites, avec des risques de glissement vers la maltraitance. Ces situations-là méritent autant notre préoccupation que celles qui évoquent la maltraitance avérée. Soulignons encore les situations des enfants confrontés à la violence conjugale et aux séparations familiales très conflictuelles.

EN BELGIQUE, COMMENT S'EST DÉPLOYÉ LE SYSTÈME PSYCHO-MÉDICO-SOCIAL ?

Abordons succinctement quelques éléments de repères du contexte sociojuridique. Suite à une recherche-action menée par plusieurs universités, un premier décret, datant de 1985, a établi la mise en place d'équipes SOS-Enfants, subventionnées par

l'ONE². Celles-ci ont pour mission de proposer un espace d'aide et de soins gratuits pour accompagner la gestion de tensions socio-familiales violentes sans automatiquement interpellier un tiers sociojuridique. En parallèle, le service d'aide à la jeunesse (SAJ) a été créé en 1991. Il s'agit d'une autorité publique sociale, propre au système belge, intervenant uniquement dans le cadre protectionnel (c'est à dire qu'elle n'intervient ni dans le domaine civil, ni dans le domaine pénal). Le SAJ peut entendre les difficultés des jeunes et les orienter vers un service plus spécialisé dans l'un ou l'autre champ (comme un PSE³, CPMS⁴, CPAS⁵, SSM⁶, etc.). Il correspond donc à un service gratuit qui, par ses actions et/ou conseils, vient en aide aux jeunes en difficulté ou en danger ainsi qu'à leurs familles. Précisons que le SAJ intervient dans bien d'autres domaines de la vie d'un mineur d'âge que la maltraitance. Son objectif principal est de faire émerger, toujours en collaboration avec le jeune de plus de 12 ans et sa famille, des pistes de solutions aux problématiques exposées sans recourir nécessairement à l'intervention de la justice. Lorsqu'il y a échec de la prise en charge proposée au SAJ et que la situation demeure inquiétante (non-collaboration des personnes concernées, menace pour l'enfant, etc.) malgré toutes les propositions et actions, les travailleurs sociaux au sens large ont un devoir (clinique, éthique et déontologique) d'interpeller la justice via le parquet. Une fois le contact pris, le juge de la jeunesse via le tribunal de la jeunesse mandate le service protectionnel de la jeunesse (SPJ) afin de convenir de l'aide contrainte à établir. Il est important de savoir que les équipes SOS-Enfants ne travaillent pas dans l'anonymat et qu'elles ne remplacent pas la justice.

Dans un deuxième décret datant de 1998, suite à « l'affaire Dutroux » qui a ébranlé fortement notre pays, ces équipes ont davantage inclus la prise en charge de la maltraitance sexuelle vu les demandes ciblées sur cette thématique. Avant la mise en place des équipes SOS-Enfants, les situations de ce type étaient habituellement judiciairisées (un juge de la jeunesse doit protéger les plus vulnérables). Cependant, dans des cas complexes impliquant des membres de la même famille, la justice se retrouvait vite devant nombre de difficultés pour garantir la sécurité, les bonnes conditions générales pour un développement positif de l'ensemble des membres

2 Organisation National de l'Enfance : Service public dépendant du Ministère de la communauté française. A pour mission d'encourager et de développer la protection de la femme enceinte, de la mère et du jeune enfant par le biais de l'action médico-sociale et de l'accompagnement des milieux d'accueil.

3 PSE : Promotion de la santé à l'école.

4 CPMS : Centre Psycho-Médico-Social.

5 CPAS : Centre Public d'Action Sociale.

6 SSM : Service de Santé Mentale.

de la famille. Un juge, avec comme repère premier la loi, ne pouvait apporter une aide suffisante et souvent, le silence était adopté. Dans notre société, avec la vitesse des échanges et des réseaux de communication, le développement d'internet et des Smartphones, la réponse immédiate est attendue... et la justice n'était pas en mesure de répondre à cette exigence. Il y avait donc là un besoin urgent de services médico-psycho-sociaux aptes à répondre à cette temporalité.

Un dernier décret datant de 2004 revoit l'organisation des équipes SOS-Enfants. A partir de celui-ci, ces équipes se composent de médecins et de psychologues et non plus l'un ou de l'autre. Par ailleurs, celles-ci doivent être en mesure de prendre en charge autant les victimes que les auteurs de maltraitance mineurs d'âge. Précisons également que le travail en réseau s'est doté de protocoles d'intervention entre les différents secteurs concernés. Citons à titre d'exemple : le protocole d'intervention entre le secteur médico-psycho-social et le secteur judiciaire (2007) ainsi que le protocole de collaboration entre le secteur de l'aide à la jeunesse et les équipes SOS-Enfants (2010). Relevons aussi le nouveau code de la prévention de l'aide à la jeunesse et de la protection de la jeunesse du 18 janvier 2018. L'ensemble de ces textes tente de déterminer avec le plus de rigueur possible les modalités du travail en réseau en donnant priorité à l'intérêt de l'enfant concerné et des membres de son entourage familial. Les points de repères cliniques que nous proposons respectent les principes énoncés même si de subtiles nuances existent entre les pratiques wallonnes et les pratiques bruxelloises... Sans parler des procédures valables du côté néerlandophone.

QUELS SONT LES SIGNES QUI DOIVENT FAIRE PENSER À DE LA MALTRAITANCE ?

Rappelons que peu de signes sont pathognomoniques... Lorsqu'un enfant est examiné par un médecin, on pensera à la maltraitance si l'enfant présente des lésions physiques à répétition et visibles à l'examen clinique, des comportements inadéquats par rapport à son âge (par exemple un comportement sexualisé, régressif), un discours inadapté pour l'âge, des troubles externalisés du comportement (violence, fugue, agitation, ...), ou des affects anxio-dépressifs conduisant à des mises en danger de ce dernier. Un discours qui ne concorde pas aux lésions et qui change au cours du temps doit attirer l'attention du médecin. Au-delà de ce qui est visible, tenons compte de ce qui ne se voit pas et qui pourtant se vit. Deux processus psychiques peuvent aussi empêcher le clinicien d'attester un fait de maltraitance, semant de sérieux doutes : la capacité de résilience et le syndrome d'accommodation. Le premier correspond à la faculté d'une personne à mobiliser ses ressources personnelles afin de faire

face à une situation difficile. Dans ce contexte, le danger serait de passer à côté de certains faits de maltraitance chez ces enfants qui peuvent mobiliser leurs ressources de façon plus efficiente que d'autres. Le second, le syndrome d'accommodation, concerne des personnes qui ne peuvent pas ou plus élaborer d'autres issues que de se soumettre à l'autre et au contexte d'emprise. Comme ces enfants ne parlent pas de ce vécu, il est difficile de le repérer ; soyons donc attentifs au non-verbal et à ce qu'il évoque. Chacune de ces caractéristiques relève d'un trait de personnalité faisant partie intégrante du fonctionnement psychique d'une personne et étant pluricausal (génétique, social, éducatif, systémique). Soyons ainsi vigilants, en tant que professionnels, à ne pas banaliser les comportements de certains enfants qui ne sont pas forcément en adéquation avec ce qu'ils montrent.

LORSQU'ON RENCONTRE UN ENFANT VICTIME OU SUSPECTÉ VICTIME DE MALTRAITANCE, VERS QUI PEUT-ON SE RETOURNER ?

Les équipes SOS-Enfants constituent la ligne spécialisée en cas de suspicion de maltraitance. Au nombre de 14 en Fédération Wallonie Bruxelles, elles sont intra ou extrahospitalières et leurs services subsidiés par l'Etat sont gratuits. Ces équipes se composent d'un psychiatre infanto-juvénile, de psychologues, d'assistants sociaux, d'un juriste et d'un pédiatre. Si les missions sont communes, notons quelques différences dans la méthodologie de travail. Sur base d'éléments contextuels, les missions sont les mêmes mais les modalités de prises en charge peuvent différer. Si un tel modèle semble idéal, on ne peut omettre un principe de réalité. Tout d'abord le nombre d'équivalents temps pleins cliniques ne permet nullement de couvrir tout le nyctémère ni les week-ends. Ensuite, le nombre de demandes est souvent supérieur à la capacité de prise en charge. Toutefois, ces équipes veillent, comparativement à l'offre réelle du réseau officiel de santé mentale et de psychiatrie infanto-juvénile, à garder la plus grande disponibilité donnant une réponse concrète (par exemple un rendez-vous) dans les 2-3 jours qui suivent l'appel. Rappelons, si besoin en était, que toutes les situations dites d'urgence ou de danger imminent peuvent amener le praticien à solliciter l'intervention des autorités judiciaires.

À titre d'illustration, ne prônant toutefois pas notre modèle comme unique paradigme, prenons le fonctionnement de l'équipe SOS-enfants des Cliniques Saint Luc à Bruxelles.

Dans notre équipe SOS-Enfants existe une permanence téléphonique quotidienne permettant à tout un chacun d'appeler afin d'obtenir des conseils ou d'être rencontrés. Il peut aussi s'agir de demandes du SAJ/SPJ afin qu'un bilan (ou une expertise) puisse être réalisé. Une des lignes de force de cette équipe est de proposer un espace-tiers

non jugeant, au sein duquel une prise en charge à la fois globale et singulière est élaborée. En effet, une des particularités de ce type de travail est de veiller à toujours conjuguer le parcours individuel et la dynamique globale d'un groupe ou d'une famille déterminée. Encore aujourd'hui, nous constatons le risque d'assurer un accompagnement individuel, d'établir des liens transférentiels forts et mobilisateurs sans toutefois tenir compte suffisamment des éléments contextuels qui, par définition, colorent différemment ce que l'individu perçoit et comprend de sa situation.

Il est néanmoins important de nommer l'absence d'obligation en Belgique de se diriger vers ce type d'équipe ou vers la justice tant que l'enfant qui est suspecté victime ou auteur est pris en charge et que la maltraitance (éventuelle) a pris fin. Tout praticien est tenu de mettre en place une aide et des soins appropriés au bénéfice de la personne en souffrance. Ce n'est que dans le cas où une menace de récurrence existe et que l'enfant en question est en danger qu'une interpellation des autorités judiciaires peut être envisagée.

QUELS SONT LES POINTS DE REPÈRE JURIDIQUES IMPORTANTS ?

À 18 ans, un enfant atteint sa majorité. Cela signifie qu'il est dès lors considéré comme un adulte, légalement responsable de ses actes. À partir de 16 ans, pour certains faits, le jeune peut être considéré comme responsable de ses actes et jugé comme un adulte. Dès 12 ans, parfois avant même, un enfant peut faire état d'une capacité de discernement et donc souhaiter pouvoir être entendu comme personne à part entière. Il peut faire appel au consentement éclairé et faire des choix qui lui semblent bons comme aller voir un psychothérapeute en désaccord avec ses parents ou décider son traitement médical. Il semble important de nommer qu'au SAJ, dès l'âge de 12 ans, l'accord de l'enfant est requis pour toute décision le concernant. Celui-ci est accompagné le cas échéant d'un avocat. Il est évident que nous évoquons ici des situations litigieuses mais qu'en règle générale, nous avons comme principe que tout parent tente de faire au/le mieux pour son enfant selon les valeurs qu'il a lui-même acquises au cours de sa vie.

UN ENFANT VICTIME OU SUSPECTÉ VICTIME... COMMENT POUVOIR L'AIDER ?

Sur le terrain, lorsqu'un médecin rencontre un enfant qui décrit des actes de maltraitance, il a le devoir de tout mettre en œuvre pour lui apporter de l'aide, tout en étant tenu au secret professionnel. Un médecin peut rompre ce secret lorsqu'il évalue un danger imminent, grave et urgent mettant en péril la vie de l'enfant.

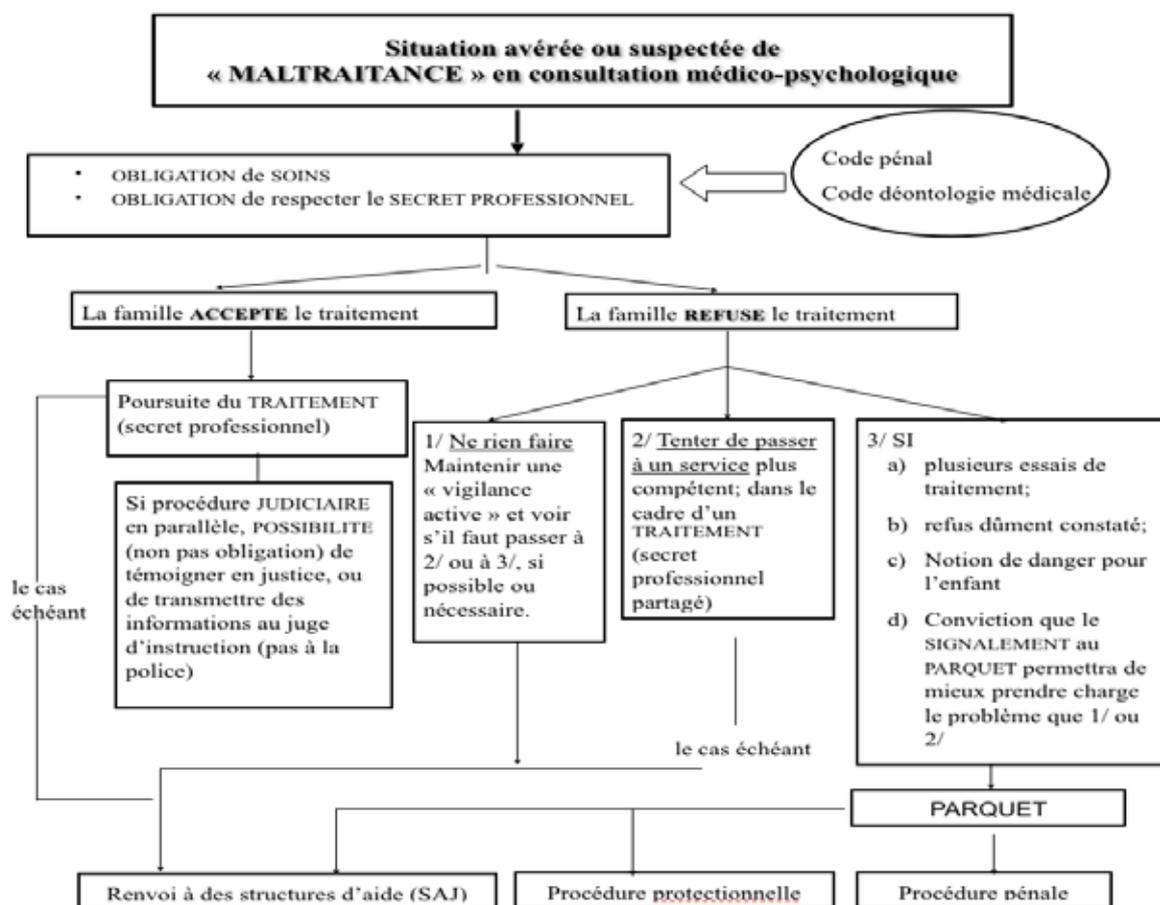
À ce propos, rappelons l'article 458bis du code pénal : « Toute personne qui, par état ou par profession, est dépositaire de secrets et a de ce fait connaissance d'une infraction prévue aux articles 372 à 377, 392 à 394, 396 à 405ter, 409, 423, 425 et 426, qui a été commise sur un mineur ou sur une personne qui est vulnérable en raison de son âge, d'un état de grossesse, de la violence entre partenaires, d'une maladie, d'une infirmité ou d'une déficience physique ou mentale peut, sans préjudice des obligations que lui impose l'article 422bis, en informer le procureur du Roi, soit lorsqu'il existe un danger grave et imminent pour l'intégrité physique ou mentale du mineur ou de la personne vulnérable visée, et qu'elle n'est pas en mesure, seule ou avec l'aide de tiers, de protéger cette intégrité, soit lorsqu'il y a des indices d'un danger sérieux et réel que d'autres mineurs ou personnes vulnérables visées soient victimes des infractions prévues aux articles précités et qu'elle n'est pas en mesure, seule ou avec l'aide de tiers, de protéger cette intégrité »

Notons que toute situation de maltraitance ne doit pas être nécessairement dénoncée tant qu'il y a un arrêt des faits ainsi qu'une prise en charge acceptée et efficace pour l'ensemble des parties permettant ainsi un accompagnement médico-psycho-social. Reprenons les différentes possibilités

existantes lorsque l'on est face à une situation de mineur acteur ou victime d'une infraction sexuelle : l'intervenant peut, par exemple, se tourner vers une équipe comme SOS-Enfants, interpellé le SAJ voire, dans certaines conditions, le juge de la jeunesse (via le Parquet) ou proposer une prise en charge psychothérapeutique. En Belgique, il n'y a pas de canevas imposé mais des pistes de traitement afin d'apporter les meilleurs soins possibles et d'éviter une récurrence ou des répercussions psychologiques dommageables pour la victime et l'auteur. La prise en charge au cas par cas est une des clés de notre système et permet théoriquement de s'adapter à toutes les situations en tenant compte du vécu passé et futur des familles concernées. Nous proposons ci-joint, un algorithme décisionnel comme point de repère simplifié afin d'assurer la prise en charge des situations de maltraitance.

Précisons que l'expression « le cas échéant » retrouvée sur plusieurs lignes de l'algorithme intègre différents cas de figure. C'est habituellement suite à une réunion d'équipe, voire à une concertation entre structures appartenant à des champs différents que la situation rencontrée suivra telle ou telle ligne de l'arbre décisionnel.

FIGURE 1. Algorithme du cadre d'intervention



Ainsi concrètement, même si la famille accepte un traitement il peut être pertinent d'interpeller le SAJ parce que les cliniciens estiment la collaboration fragile ou observent la nécessité de la présence d'une autorité sociale, étant donné qu'une fonction d'autorité juste et adéquate fait défaut dans la famille concernée.

EN QUOI CONSISTE L'INTERVENTION DE L'ÉQUIPE SOS-ENFANTS ?

Dans une situation de maltraitance sur mineurs d'âge, nous privilégions des rencontres singulières avec l'enfant, son entourage familial et son réseau. Lorsque nous rencontrons l'enfant, nous sommes attentifs aux différentes facettes qui le composent : le corps, le psychisme et les liens qu'il a créés autour de lui. Nous explorons donc le champ médical, social et psychique. Afin de soutenir ces rencontres, nous faisons appel à différents médias et spécialistes.

Dans l'équipe SOS-Enfants des Cliniques universitaires Saint-Luc, il est prévu que nous travaillions en dyade en rencontrant les personnes qui entourent l'enfant. Cette dyade se compose d'un professionnel du champ « psy » et l'autre du champ social ou juridique. Elle rencontre la famille et le réseau ; en parallèle le psy voit à plusieurs reprises l'enfant seul. Dans ce modèle, il est aussi prévu que l'assistant social rencontre les parents afin de faire une anamnèse spécifique rendant compte du contexte général de l'enfant et de son entourage. Cela comprend la culture, les ancrages sociaux, les conditions de vie et tout le paysage singulier dans lequel prennent place les différents protagonistes. Il est important aussi de nommer la place particulière de notre juriste. De sa fonction, elle apporte un avis éclairé dans des situations complexes et permet de recadrer les balises légales tout en participant au soin, celle-ci étant sur le terrain comme tous les membres de l'équipe. La pédiatre réalise un examen complet de l'enfant et fait un retour à l'équipe sur son évolution depuis sa naissance. Cette prise en charge somatique a pour objectif de ré-humaniser ce corps traumatisé, tout en mettant en évidence les lésions éventuelles. Les psychologues, formés à l'emploi de différents médias, peuvent s'en servir afin d'affiner les observations. Quand la possibilité en est donnée, il est utile de compléter les données issues des entretiens cliniques par la passation de tests psychologiques centrés sur l'attachement et sur le développement de l'enfant, comme par exemple le Bayley, le Brunet-Lézine ou encore la GED (grille d'évaluation du développement). Par ailleurs, il peut s'avérer précieux d'obtenir un éclairage sur le fonctionnement psychique de chacun des parents, par exemple par la réalisation d'épreuves projectives (TAT, Rorschach,...).

Plusieurs des psychologues sont formés à la thérapie systémique. Une des pierres angulaires de la prise

en charge se centre sur les interactions qui animent les familles que nous rencontrons. Il est important de pouvoir analyser les différents enjeux et de se rapprocher au plus près de ce que l'adulte que nous rencontrons a vécu lors de son enfance afin d'éviter un second acte de violence et de soutenir au mieux cette famille au sein de laquelle l'interdit a été transgressé par/sur un mineur d'âge. L'équipe SOS-Enfants est pluridisciplinaire ce qui permet un large angle de vision, bénéficiant de la présence d'un pédopsychiatre établissant entre autres les liens entre l'examen médical, l'examen psychologique/psychiatrique et les autres données recueillies.

Parfois, la victime et l'auteur de l'acte de maltraitance sont pris en charge en même temps; c'est le cas, par exemple, lorsque les faits se déroulent au sein d'une fratrie. Dans ce cas, nous créons une triade avec deux professionnels dits « psy ». Ce modèle permet au travailleur socio-juridique de faire la liaison entre les différentes positions et de maintenir une cohérence comme nous l'avons évoqué plus haut.

POURQUOI EST-CE UN DEVOIR D'AIDER L'ENFANT MALTRAITÉ ?

On sait aujourd'hui que la maltraitance des enfants a des conséquences sur les adultes de demain avec une augmentation des problèmes physiques et psychiques. En effet, on retrouve plus d'adultes souffrant de maladies mentales (par exemple : troubles anxio-dépressifs), d'addiction (par exemple : consommation de tabac, d'alcool, etc.), de problèmes cardio-vasculaires, de troubles du comportement alimentaire (par exemple : obésité morbide, anorexie, etc.) dans le groupe d'enfants traumatisés. Des études sur le développement cérébral ont montré les conséquences de la maltraitance sur ce dernier ; la plasticité neuronale permet autant l'adaptation à un milieu bienveillant qu'à un milieu malveillant. Ainsi, la maltraitance aura pour conséquence de baigner l'enfant dans un stress récurrent avec une absence marquée de sécurité et un cerveau systématiquement en état d'alerte. Les retentissements sont dramatiques tant sur le potentiel intellectuel et émotionnel, que sur le développement de la personnalité. De plus, un enfant élevé dans un milieu peu chaleureux découvrira difficilement les chemins de l'empathie et parfois... "l'agressé deviendra l'agresseur"... Sans entrer dans un débat sur le sujet, nous soutenons le fait que l'individu se construit sur base de sa liberté tout en s'appuyant sur son « bagage patrimonial » (l'histoire des générations). Ainsi un parent peut décider de son libre arbitre de ne pas reproduire les attitudes maltraitantes qu'il a subies. Mais ce n'est pas toujours aisé ou simple tant des facteurs conscients et inconscients entrent en jeu... On comprend dès lors qu'une intervention précoce permet une diminution des répercussions à l'âge adulte. Il est essentiel de

reconnaitre ces situations critiques et de mettre en place une "enveloppe partenariale" efficace tenant compte tant des difficultés du parent à être parent, que de l'enfant... Les parents sont souvent des enfants eux-mêmes maltraités. En tant que médecin, il est de notre devoir de prendre soin de ses enfants maltraités aussitôt que l'on en a conscience ou que l'on nourrit des suspicions.

FINALEMENT ...

Un des axes de prise en charge possible de ce type de situation consiste à mettre en place un dispositif d'évaluation intégratif. Le terme « intégratif » s'appuie sur une définition physiologique : il désigne la fonction d'un centre nerveux consistant à recueillir un ensemble d'informations, à l'analyser d'une façon complexe et à produire une réponse coordonnée de plusieurs organes. Notre dispositif tente de répondre à ces critères en l'appliquant à cette clinique particulière par l'engagement de différentes disciplines posant des regards spécifiques et complémentaires. Ce type de prise en charge a une visée thérapeutique pour l'enfant et son entourage s'appuyant sur un travail en réseau s'étayant sur une enveloppe partenariale autour de l'enfant et de sa famille. Nous différencions les approches et logiques d'aide, de soin et de protection sans omettre la dimension répressive. A nos yeux, au cas par cas, les approches seront mobilisées en s'assurant de leur complémentarité (le cas échéant). Il ne s'agit nullement de "faire du même" mais bien d'opter, au sein d'un algorithme décisionnel, pour l'approche la plus pertinente. L'OMS confirme ce canevas de prise en charge.

En conclusion, nous proposons des balises pour l'aide et les soins des enfants victimes de maltraitance tout en tenant compte de la particularité du système belge. En effet, la Belgique est le pays du compromis et on peut dire que notre système protectionnel belge est un réel modèle de négociation entre le soin, le respect de l'individu, la loi, les familles et le bien-être de l'enfant.

Intervenir de façon concertée, par exemple, en amenant ses interrogations auprès de collègues pédopsychiatres, représente déjà en soi une étape solide sur le chemin de la responsabilité médicale. Sur cette longue route, les progrès se font au moins autant au cas par cas que via l'amélioration de la société et des lois. Et dans cette perspective interindividuelle, les prises en charge échappent souvent aux standards et aux prévisions. Les acquis méthodologiques et sociaux ne constituent jamais que des guidelines non contraignants.

En conséquence, nous avons le devoir de nous former, dans la finalité de la compétence et de l'excellence tant pour faire évoluer la société que pour soigner et prendre en charge efficacement tous les protagonistes concernés par la maltraitance d'un enfant. De la spécialisation oui, mais à chaque nouvelle situation, une réflexion nouvelle, de la flexibilité, de la créativité et la liberté de décider face aux protocoles quelque peu cadencés. Bien des prises en charge s'enrichissent si nous ne restons pas seuls, individu ou institution isolé(e), pour les gérer et si nous nous donnons le temps de la réflexion anticipatrice, sans précipitation, pour concevoir un plan d'intervention concertée pertinent.

Nous irons encore plus loin ; mieux qu'une prise en charge intégrative, une véritable politique de prévention serait l'idéal en terme de santé publique.

« Être vulnérable par essence »

RÉFÉRENCES

1. Cirillo S, Di Blasio P, Canobbio S, Neuburger M. La famille maltraitante, 2005.
2. de Becker E. *Allégations d'abus sexuel : entre mensonge et vérité ? Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. pp. 54. 240-247, 2006.
3. de Becker E. *Transmission, loyauté et maltraitance de l'enfant*. La psychiatrie de l'enfant, I, 1, pp. 43-72, 2008.
4. de Becker E, Hayez J-Y., *Que penser de ... ? La pédophilie*, 2018.
5. Haesevoets Y-H. *L'enfant en questions : De la parole à l'épreuve du doute dans les allégations d'abus sexuels*. 1999.
6. Hayez J-Y, de Becker E. *La parole de l'enfant en souffrance : accueillir, évaluer et accompagner*. Paris : Dunod; 2010.
7. Hayez J-Y, de Becker E. *L'enfant victime d'abus sexuel et sa famille*. Evaluation et traitements. Paris : PUF; 1997.
8. Bonnet G. *La perversion, se venger pour survivre*. Paris : PUF; 2008.
9. Beague M, Chatelle N, de Becker E. L'abus sexuel intrafamilial : discussion médico-psycho-juridique sur la pertinence du modèle de prise en charge Acta Psychiatrica Belgica. 2015/1; 24-35.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Guide sur la prévention de la maltraitance des enfants : intervenir et produire des données. 2006.

AFFILIATIONS

1. Médecin assistant clinicien candidat spécialiste en psychiatrie infanto-juvénile Université catholique de Louvain.
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Psychiatre infanto-juvénile, B-1200 Bruxelles

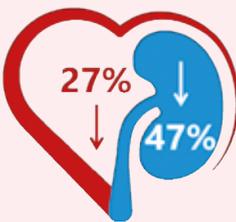
CORRESPONDANCE

Pr. EMMANUEL de BECKER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Psychiatre infanto-juvénile
Avenue Hippocrate, 10
B 1200 Bruxelles
emmanuel.debecker@uclouvain.be

Forxiga®	Prix public TVA incluse	VIPO	Actifs
Forxiga® 10mg 28 cpr.	46,01 €	0,00 €	0,00 €
Forxiga® 10mg 98 cpr.	141,94 €	0,00 €	0,00 €

PROTÉGEZ LE FUTUR DE VOTRE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2



Les effets CardioRénaux dans DECLARE¹

D'après les données issues de DECLARE¹, **Forxiga®** est l'unique SGLT2i² à avoir démontré, dans la plus large population* de patients diabétiques de type 2, une diminution du risque:

- d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)³.
- de progression de la néphropathie (-47%)⁴.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé), Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : • en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. • en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémiqme ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie Diabète de type 2 La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiques, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables"). Populations particulières Insuffisance rénale Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Sujets âgés (> 65 ans) En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Diabète de type 2 Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 302 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Liste tabulaire des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare	Très rare
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{1,2} Infection des voies urinaires ^{1,2,3}	infection fongique ¹		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{2,3}
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ⁵	Déplétion volémique ^{6a} Soif ⁶	Acidocétose diabétique ^{7,8,9}	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses			
Affections gastro-intestinales			Constipation ¹⁰ Sécheresse buccale ¹¹		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ¹²			Angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale ¹³			
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie ¹⁴	Nycturie ¹⁵		
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo vaginal ¹⁶ Prurit génital ¹⁷		
Investigations		Augmentation de l'hématocrite ¹⁸ Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial ¹⁹ Dyslipidémie ³	Élévation de la créatininémie pendant le traitement initial ²⁰ Élévation de l'urémie ²¹ Perte de poids ²²		

* Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidépresseur de secours.
¹ Voir paragraphe correspondant ci-dessus pour plus d'informations. ² La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection péniennne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ³ L'infection des voies urinaires inclut les termes pré-définis suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ⁴ La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension. ⁵ La polyurie regroupe les termes pré-définis suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁶ Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 53 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. ⁷ La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes pré-définis suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôlés, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4 %) et pour les bras contrôlés (1,4 %) respectivement.
⁸ Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel. ⁹ Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ¹⁰ Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % chez des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables étudiés cliniques dans le diabète de type 2
Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient

légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (0,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type II et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. Hypoglycémie La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiques et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 28,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo. Déplétion volémique Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IEC/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Acidocétose diabétique Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Infections des voies urinaires Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement. Augmentation de la créatinine Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe > 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (18,5 % de patients recevant la dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou des patients réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHR de Nancy - Hôpital de Braibois Rue du Moran 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 80 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : cpr@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/dlv-pharmacie-medicaments/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE 151 85 Södertälje Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés EU/1/12/795/009 30 x 1 (unités) comprimés pelliculés EU/1/12/795/010 90 x 1 (unités) comprimés pelliculés **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 11/2019 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Références: 1. Wiviott et al 2018 N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. 2. DECLARE-TIMI58 est la seule étude CV avec un SGLT2i à avoir inclus l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la mortalité CV comme critère primaire d'efficacité. 3. Forxiga n'est pas indiqué pour une réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La partie hC du critère composite primaire était un critère exploratif et nominalement significatif de DECLARE. 4. Forxiga n'est pas indiqué pour une réduction de la progression de néphropathie. Le critère composite rénal était nominalement significatif, préspécifié et exploratif dans DECLARE. (progression de la néphropathie: diminution persistante de l'eGFR, insuffisance rénale et mort rénale). * dans une étude SGLT2i à ce jour. n = 17160. 59,4% de patients en prévention primaire et 40,6% en prévention secondaire.
NS ID BE-1961-Revision date 09/2019-LB



LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



La gériatrie, essor d'une « jeune » spécialité

Thibaud De Blauwe

Geriatrics, the rise of a "young" discipline

Long before our time, the Egyptians, Greeks, and medieval scholars were already interested in the pathologies and other illnesses related to old age. In addition to a brief summary of the history of geriatrics, this article offers a reflection on the origin of this young discipline. Geriatrics took off quite rapidly, proposing innovations in the care of frail elderly patients and their relatives, creation of a care program, partnerships, as well as the integration of multidisciplinary and interdisciplinarity. Many areas are still evolving, such as sarcopenia, frailty, or care of elderly patients within the emergency room, as well as optimization of elderly patient care at the hospital.

KEY WORDS

Geriatrics, history, timeline, emergency, interdisciplinarity

Bien avant nous, les Égyptiens, les Grecs puis les érudits moyenâgeux se sont intéressés aux pathologies et autres maux de la vieillesse. Au-delà d'un bref résumé de l'histoire de la gériatrie, cet article propose une réflexion sur l'origine de cette jeune discipline. Elle a pris son essor en peu de temps en proposant des innovations notamment dans la prise en charge du patient âgé fragile et de son entourage, dans la création d'un programme de soins et de partenariats, mais aussi dans l'intégration de la multidisciplinarité et de l'interdisciplinarité.

De multiples domaines sont en pleine évolution comme la sarcopénie, la fragilité ou encore la prise en charge du patient âgé aux urgences.

Quel avenir pour la gériatrie ? Cet article passera en revue ses innovations et l'évolution de sa structure, avant de s'intéresser aux problématiques actuelles qui demeurent : les urgences pour le patient âgé ou encore la liaison externe. Un point sera également consacré au manque d'attrait des étudiants médecins pour la gériatrie, à l'heure où les effectifs manquent cruellement.

Que savons-nous à ce propos ?

- La gériatrie est une discipline jeune, en pleine évolution, alors qu'elle nous vient des prémisses de l'Histoire. Elle a été la première à intégrer la multidisciplinarité et l'interdisciplinarité, à organiser un vaste programme de soins et à établir de nombreux partenariats (ce qu'elle continue de faire).
- Malgré tout, peu d'étudiants et de médecins se destinent à cette discipline. Une pénurie est annoncée dans les prochaines années. Beaucoup de questions se posent quant à son devenir et à l'optimisation de la prise en charge du patient âgé hospitalisé.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article propose une ligne du temps des événements marquants ayant ponctué l'évolution de la gériatrie de l'Antiquité à nos jours, mais aussi une réflexion sur l'histoire de cette discipline dans le monde et sur le concept de la vieillesse. Il expose le problème actuel du manque de vocations et la probable pénurie prochaine de gériatres et propose des pistes pour y remédier. Enfin, il expose des défis comme la révision de la formation des « big G » ainsi que la prise en charge du patient âgé en salle d'urgences.

What is already known about the topic?

- Geriatrics is a young discipline, in full evolution, whereas it comes to us from the premises of the History. She was the first to integrate multidisciplinary and interdisciplinarity, to organize a vast program of care and to establish many partnerships (which she continues to do).
- Despite this, few students and doctors intended for this discipline. A shortage is announced in the coming years. Many questions arise as to its future and the optimization of the care of the elderly patient in hospital.

What does this article bring up for us?

- This article offers a timeline of the significant events that have punctuated the evolution of geriatrics from Antiquity to the present days, as well as a reflection on the history of this discipline in the world and the concept of old age. It describes the current problems concerning the lack of vocations and probable shortage of geriatricians in a near future, while suggesting ways to remedying these issues. Lastly, it puts on challenges, such as revising the training of "big Gs" and taking care of elderly patients in the emergency room.

INTRODUCTION

Depuis l'aube de l'humanité, l'homme s'est intéressé à la vieillesse ou plutôt, à comment la retarder. Tantôt grâce à des remèdes prévenant la calvitie ou les rides, tantôt grâce à des méthodes parfois alambiquées. De l'Égypte ancienne à nos jours, la gériatrie s'est construite peu à peu, mais ce n'est qu'au cours de la seconde partie du XX^e siècle qu'elle s'est imposée comme une spécialité à part entière.

Stricto sensu, elle s'avère être la spécialité la plus jeune. Elle fut la première à intégrer l'interdisciplinarité (terme souvent utilisé à tort comme synonyme de la multidisciplinarité, cf. tableau 1). Le gériatre a dû acquérir des compétences en « management » (gestion d'équipe), puis en « co-management » (onco-gériatrie, ortho-gériatrie et cardio-gériatrie).

TABLEAU 1. Adapté et traduit des références 1 et 2

Multidisciplinarité : évaluation du patient par plusieurs professionnels (médecin, psychologue, kinésithérapeute, infirmier(ère), assistant(e) social(e)...) avec des rôles distincts, mais interdépendants, chacun se limitant à ses propres compétences. Il s'agit donc d'une addition de compétences, sans démarche intégrative.

Interdisciplinarité : regroupement de plusieurs intervenants de formation, compétences et expériences spécifiques, travaillant ensemble à la compréhension globale, commune et unifiée d'une personne en vue d'une intervention concertée à l'intérieur d'un partage complémentaire (démarche intégrative) des tâches.

Transdisciplinarité : transmission de compétences entre les membres de l'équipe (praticiens spécialistes), construisant une équipe mixte partageant des objectifs et de nombreuses connaissances de base requises des autres domaines pour atteindre le but global.

Tout d'abord, distinguons les termes « gériatrie » et « gérontologie ». Du grec *geros* « homme âgé » et *iatros* « guérisseur », le terme « gériatrie » apparaît au début du XX^e siècle (1909) et est attribué à un médecin autrichien immigré aux Etats-Unis, le Dr Ignatz Leo Nascher (3). C'est en 1914 à Philadelphie qu'il publie « *Geriatrics : The Diseases of Old Age and Their Treatment* ». Les Américains prendront rapidement la tête de ce mouvement en fondant la première « clinique pour vieillards » (sic.) à Boston en 1940, puis la première société de gérontologie en 1942 (4). En revanche, la « gérontologie » est l'étude scientifique du vieillissement, sur quelque aspect que ce soit : biologique, clinique, psychologique, sociologique, légal, économique et politique (5).

LA PERSONNE ÂGÉE : QUELLE DÉFINITION ?

Actuellement, pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne est qualifiée d'âgée à partir de 65 ans (6). En Belgique, pour des raisons épidémiologiques et biologiques, c'est à partir de 75 ans (7).

En 1875, en Angleterre, la *Friendly Societies Act* (loi sur les sociétés amicales) définissait la vieillesse comme : « tout âge après 50 ans » (6). Historiquement, c'est Bismarck, vers 1885, qui, pour s'allier l'aile gauche de son électorat, fut le premier à utiliser cette limite d'âge pour l'octroi d'avantages sociaux, en tenant compte du fait que peu de gens vivaient plus longtemps (7). S'il n'avait pas été le Chancelier de l'Allemagne à cette période ou si plus de moyens avaient été disponibles, peut-être la limite pour parler de « gériatrie » serait de 55 ans (8).

En 1950, dans un livre intitulé « *The Aged and Society* », publié par la *Industrial Relations Research Association*, on supposait que les « personnes âgées » étaient les personnes de plus de 65 ans (9). D'après sa publication parue en 1975, Norman Ryder souhaitait que l'on considère la population âgée comme celle dont l'espérance de vie résiduelle était de 10 ans, cet âge étant à l'époque de 65 ans (10).

Alors, ne faudrait-il pas revoir ce seuil de 65 ans ? D'une part, il ne correspond pas à l'entièreté des populations de la planète, comme le mentionnait en 2002, un groupe de travail de l'OMS à propos des populations de l'Afrique (6). D'autre part, une étude récente parue dans *Nature* stipule que la longévité humaine maximale est de 115 ans, avec un maximum absolu de 125 ans (11). Par ailleurs, l'âge de décès de Jeanne Calment (122 ans) a été récemment remis en cause (12), ce qui ferait de l'Américaine, Sarah Knauss (119 ans), la personne ayant vécu le plus longtemps au monde (13).

Force est de constater que l'âge seuil utilisé dépend de critères sociétaux comme l'âge de la pension, des avantages sociaux, ce qui, d'ailleurs, fait actuellement l'objet de débats vu l'augmentation de l'espérance de vie. En Belgique, le programme de soins du patient gériatrique a défini la personne âgée par le seuil de 75 ans (âge chronologique), ce qui correspond aux réalités de la biologie (le vieillissement s'accélérait après cet âge) et de l'épidémiologie (l'espérance de vie moyenne en Belgique approchant les 85 ans).

LA GÉRIATRIE À L'ÉTRANGER

Au Royaume-Uni, les premiers services gériatriques ont été développés après la seconde guerre mondiale, sous l'initiative du Dr Marjorie Warren qui, dès 1935, grâce à son équipe multidisciplinaire, a permis à des patients institutionnalisés de retourner à leur domicile. Suivirent Joseph Sheldon (importance de la kinésithérapie de mobilisation au domicile et mise en place de stratégies de prévention des chutes) puis Norman Exton-Smith (premier professeur de gériatrie à l'University College Hospital en 1973) et enfin Georges Adams (première unité de revalidation gériatrique) (14).

En France, bien que la première société de gériatrie date de 1939 (A. Baudouin), cette spécialité a tardé à émerger. En 1973, le professeur Bruno Vellas créa l'université du troisième âge et les premiers soins axés sur la nutrition et la maladie d'Alzheimer seront mis au point dans le département de médecine interne du CHU Purpan-Casserlart (15).

Aux Etats-Unis, en 1984, L. Rubenstein publia une étude démontrant que la mortalité dans l'année de patients âgés séjournant dans les services de médecine interne était deux fois plus élevée que celle de patients équivalents hospitalisés dans des services de gériatrie. De plus, le risque que ces derniers soient institutionnalisés était également plus faible et leur autonomie à la sortie de l'hôpital était nettement meilleure (16). Enfin, A. Stuck *et al.* (1993) démontrèrent que l'évaluation gériatrique standardisée ou EGS (Comprehensive geriatric assessment ou CGA des Anglo-saxons) couplée à un suivi à long terme était efficace pour réduire la mortalité et prévenir le déclin fonctionnel (17). Plus qu'une simple « médecine

gériatrique », l'EGS est une évaluation interdisciplinaire (prenant en compte non seulement les médecins, mais aussi les infirmières et les autres professions de la santé comme les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, les psychologues...) et multidimensionnelle en ce sens où elle ne se base pas uniquement sur les diagnostics médicaux, mais intègre également les déficits fonctionnels, les problèmes environnementaux ou psycho-sociaux ainsi que les ressources du patient âgé. Le but de l'EGS est d'établir une liste de problèmes et d'élaborer des plans d'action pour les résoudre (17-19), tableau 2.

TABLEAU 2. Adapté et traduit des références 18 et 19

Domaines	Dimensions	Instruments de mesures validés
Santé physique	Multimorbidité	
	Prescription appropriée	Listes STOPP/START
	Nutrition	IMC, MNA et MNA sf, albumine et pré-albumine.
	Sarcopénie	Vitesse de marche, force de préhension
	Vision Audition	masse musculaire (IRM, CT, DXA)
Statut fonctionnel	Marche et équilibre	Score de Tinetti Time Get Up & Go Appui monopodal Vitesse de marche
	Autonomie pour AVJ	Echelle de Katz
	Autonomie pour AVJi	Echelle de Lawton
Statut cognitif	Mémoire, praxie, ...	MMSE, Test de l'horloge, CODEX Cinq mots de Dubois
	Delirium	CAM
	Thymie	GDS et mini-GDS
Environnement social	Domicile et entourage	
	Aidants proches	Echelle Zarit

LA GÉRIATRIE EN BELGIQUE

C'est en 1950 que naît la société belge de gériatrie et de gérontologie (SBGG), une des plus anciennes. Ensuite, en 1952, c'est au tour de l'International Association for Gerontology (IAG) de voir le jour à Liège. Il s'agit encore de la seule association internationale représentant l'ensemble des disciplines gérontologiques (20). Elle a pour but de promouvoir les meilleurs résultats en termes de recherche et formation en gérontologie dans le monde et d'assurer

une meilleure qualité de vie et le bien-être des personnes âgées tant au niveau individuel que sociétal (21). L'année 1963 voit la première tentative d'introduction de « services G » dans la législation sur les hôpitaux, mais elle se fait via l'appellation « services R », sans grand succès. La plupart des hôpitaux ne les mettent pas en place et, lorsque cela se fait, ils accueillent des patients opérés d'une fracture de hanche, ou ayant souffert d'un infarctus du myocarde.

Ils sont donc plutôt considérés comme des lits de revalidation, ce qui n'attise pas l'intérêt des médecins ou des universités. En 1984, une nouvelle tentative réussit avec l'apparition de normes de reconnaissance des « services G » puis, en 1985, de qualifications spéciales en gériatrie nécessaires à la supervision de tels services (16). En 1987, un arrêté royal (AR) concernant la gériatrie est publié au Moniteur et ce ne sera qu'en 2005 qu'un nouvel AR définira la gériatrie comme spécialité autonome. Enfin, il faudra attendre 2007 pour voir apparaître le programme de soins pour le patient gériatrique (PSG). Le PSG comprend 5 piliers dont les unités d'hospitalisation, l'hôpital de jour gériatrique, les consultations, la liaison interne et la liaison externe (16). Il a été conçu pour les patients de plus de 75 ans requérant une approche spécifique en raison du profil gériatrique, c'est-à-dire d'une fragilité/homéostasie réduite, d'une polypathologie active, d'un tableau clinique atypique, d'une pharmacocinétique perturbée,

d'un risque de déclin fonctionnel/de malnutrition, d'une tendance à rester inactif et alité augmentant le risque d'institutionnalisation et de dépendance dans les AVJ ou d'un problème psychosocial. Il peut également s'appliquer à des patients plus jeunes présentant ces signes de vulnérabilité (22,23).

UN PEU D'HISTOIRE

Déjà proposée dans des publications anglophones par Morley (2004), Mulley (2012) et Forcica (2014), l'histoire de la gériatrie à travers les âges a également été publiée sous forme de livre par le Dr Jean-Pierre Martin, gériatre français (2), résumé par l'auteur de cet article par une ligne du temps retraçant les événements marquants de l'évolution de la gériatrie (Figure 1A et 1B).

FIGURE 1A . Histoire de la gériatrie de l'Antiquité à nos jours

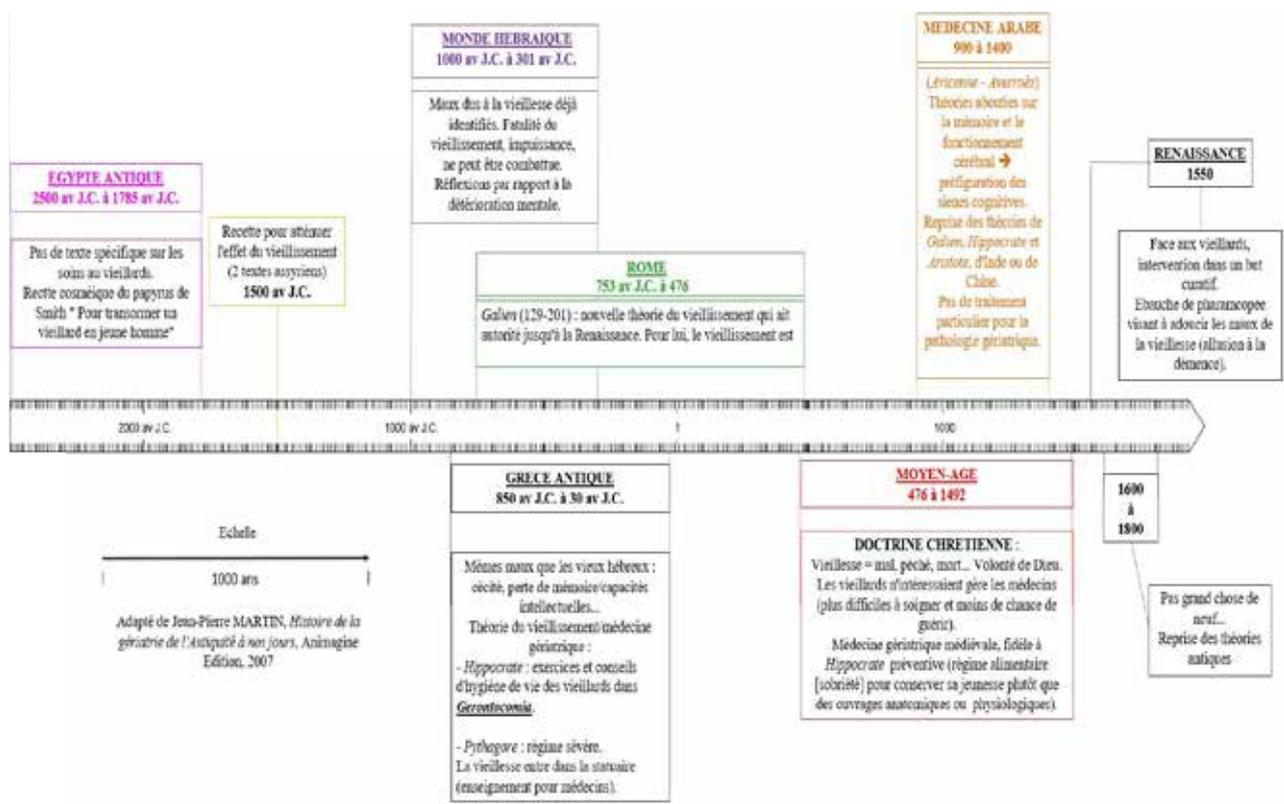
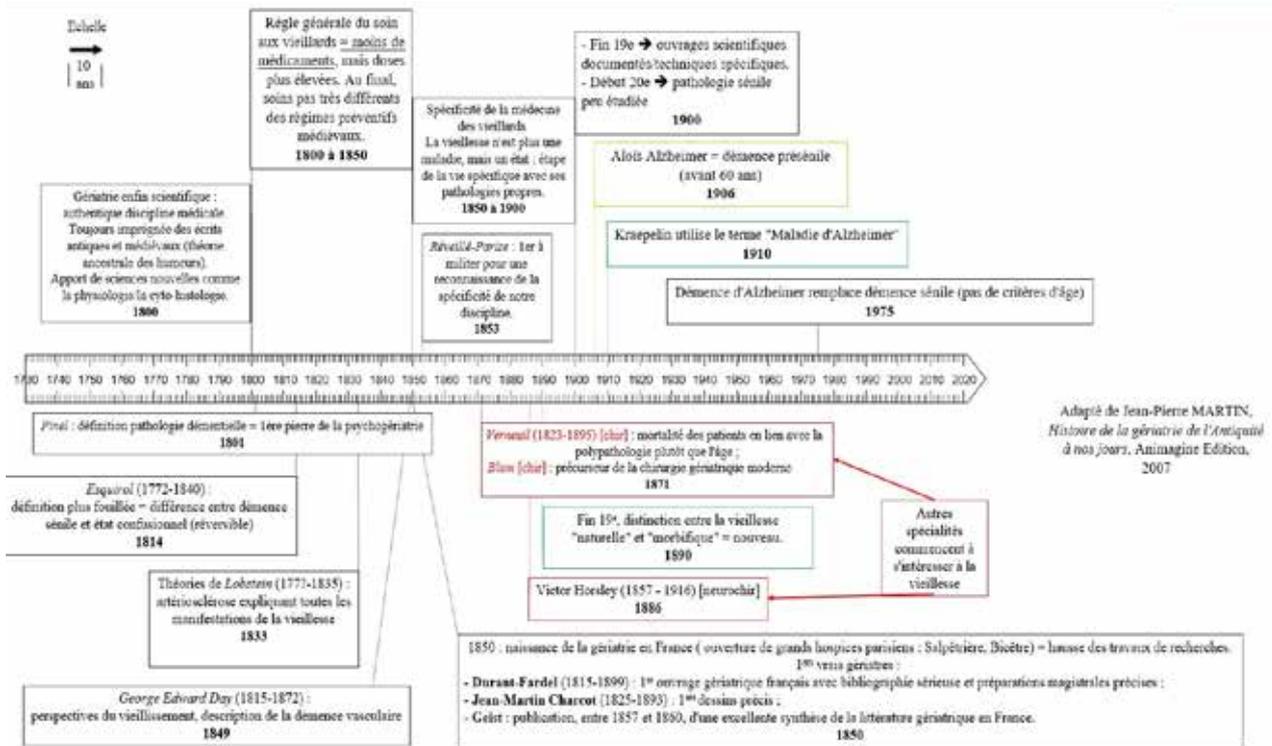


FIGURE 1B



LA GÉRIATRIE, UN CHOIX DE CARRIÈRE OU UNE CARRIÈRE DE CHOIX ?

Initialement marginale, la gériatrie a, petit à petit, attiré de plus en plus d'adeptes. Pourtant, à l'heure où la population gériatrique explose, trop peu d'étudiants se destinent à cette spécialité.

Un groupe de travail néerlandais a montré que des propos désobligeants envers la gériatrie, notamment de la part des médecins assistants, pouvaient influencer négativement le développement et le choix de carrière des futurs médecins. Bien souvent, le patient âgé est considéré comme « frustrant et sans intérêt ». Cet article rappelle l'importance d'explorer le « programme caché » ou « hidden curriculum », sorte d'incitant informel à une carrière dans un domaine donné (24). D'après cette même équipe (25), le manque d'exposition (spécialité et pathologies peu prestigieuses), les faibles récompenses financières et la nature du travail (patients complexes, multimorbidité, pathologies chroniques...) expliquent ce constat. Suite à une recherche dans la littérature (base de données PubMed, Embase, ERIC et PsycINFO) incluant les termes « geriatrics, career, career mobility, career planning, career choice, specialisation, medical student, and clinical education », ne retenant que les articles originaux incluant l'intérêt des étudiants pour la gériatrie, il ressortait que les aspects pécunier et prestigieux n'avaient qu'un faible impact sur le choix des candidats. Afin d'augmenter l'enthousiasme de ces derniers envers la gériatrie, cet

article prône l'importance de leur montrer les avantages et les aspects enrichissants des soins de longue durée. Il préconise également un stage obligatoire en gériatrie ainsi qu'un accompagnement et des conseils pour la prise en charge de ces patients complexes. Le programme d'étude de médecine en six ans de l'UCLouvain a évolué en ce sens, puisqu'il prévoit un stage en gériatrie pour tous les étudiants en dernière année du Master.

LES GÉRIATRES, DES SUPER-SPÉCIALISTES ?

Au départ, le gériatre était simple consultant à l'hôpital pour les spécialités existantes et c'est maintenant les autres spécialistes qui se déplacent dans les salles de gériatrie. À l'heure actuelle, les partenariats avec les autres domaines sont monnaie courante (onco-gériatrie, ortho-gériatrie, cardio-gériatrie...). Simpson *et al.* suggérait en 2017 de revoir les priorités dans la formation des gériatres (qu'ils appellent les « big G ») qui sont peu nombreux et une formation de base en médecine gériatrique pour les très nombreux médecins non-gériatres (généralistes ou spécialistes, qu'ils dénomment les « little g ») (26). En effet, il est impossible pour les gériatres de s'occuper de l'entièreté des patients âgés fragiles, mais, en revanche, il est possible de transmettre aux autres praticiens des outils afin de prévenir et traiter les problèmes survenant chez ces patients. En ce sens, des formateurs en gériatrie ont défini « cinq rôles majeurs du gériatre en 2025 (tableau 3).

TABLEAU 3. Les rôles majeurs du gériatre (« big G ») en 2025 (adapté et traduit de la référence 26)

« **Complexiviste** » ou expert dans la gestion de patients complexes, soignant directement les patients âgés atteints de maladies sévères, aux problèmes multiples et intriqués, polymorbides et fragiles.

« **Faiseurs de sens** » ou consultants en épaulant les « little g » des différentes spécialités à procurer des soins de qualité adaptés à la situation (co-gestion de soins peropératoires).

« **Leader** » et innovateur du système de santé afin de procurer des soins de qualité, permettant d'améliorer la santé des patients âgés et de manier les nouvelles technologies (télémédecine).

« **Préventionniste** » des déclinis chez la personne âgée, soit préserver ses fonctions en soutenant un « value-based healthcare » soit un système de soins dans lequel les hôpitaux et les médecins seront rémunérés selon leurs résultats (santé des patients).

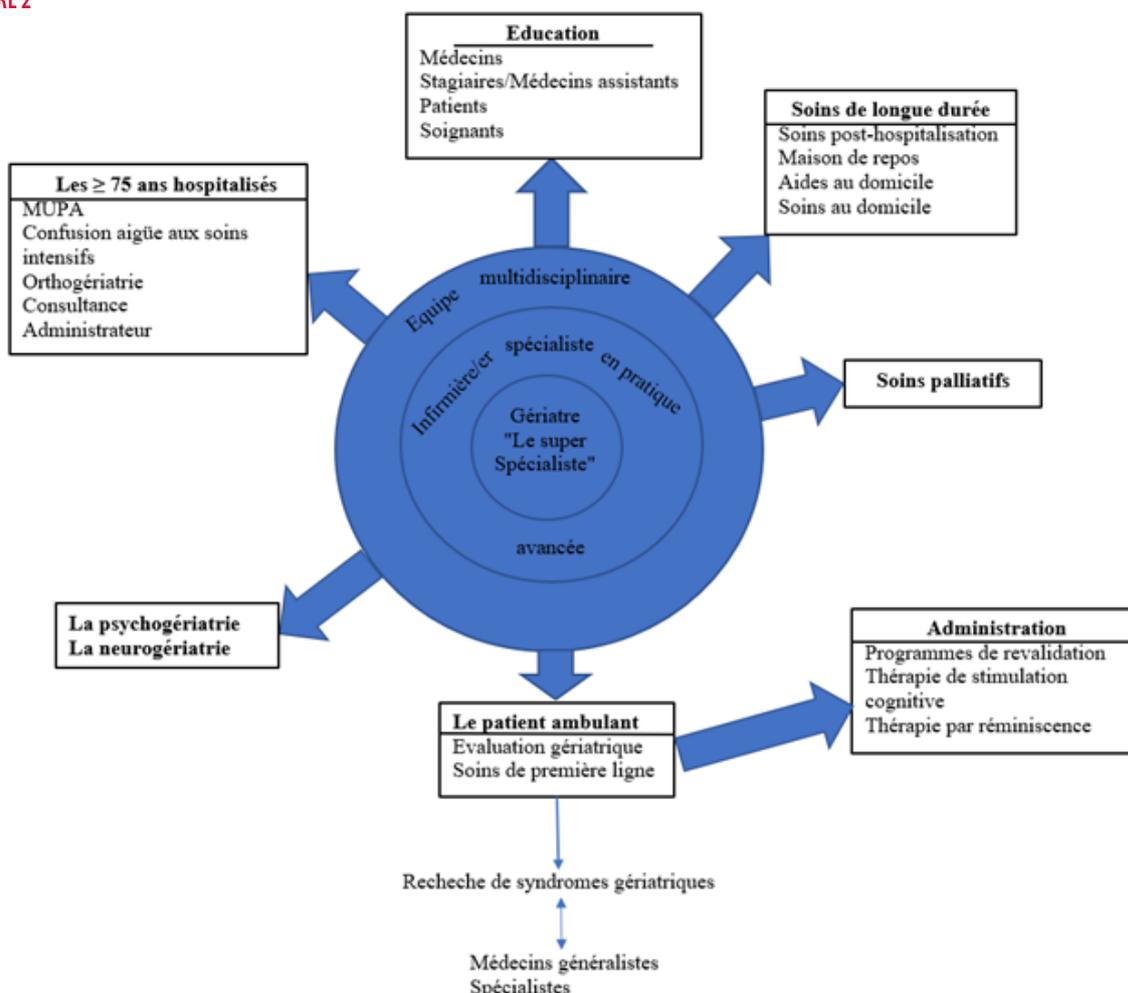
« **Formateur** » élaborant des programmes de formations afin d'inculquer les principes de la gériatrie. Ils seront habiles afin d'utiliser les dispositifs technologiques ainsi que des scores pronostiques et communiqueront avec compassion

DISCUSSION

Contrairement aux autres spécialités qui ont pu profiter de siècles de découvertes et progresser petit à petit, la gériatrie a dû se montrer innovante dès sa naissance, il y a quelques décennies, afin de s'imposer comme une discipline à part entière. Ainsi, elle a été la première à intégrer avec brio la multidisciplinarité au service du patient âgé fragile et à développer de nombreux partenariats (ortho-gériatrie, onco-gériatrie). Certains sont d'ailleurs toujours en voie d'élaboration et les recherches continuent notamment pour la cardio-gériatrie ou les urgences adaptées aux personnes âgées (Médecine d'Urgence de la Personne Agée ou MUPA en France ; « Acute Care for Elders » ou ACE chez les Anglo-saxons).

En plus du bagage médical, le gériatre doit acquérir des compétences dans de nombreux autres domaines que la médecine comme la gestion d'équipe ou de projets (« management », « co-management », « leadership » ...) ce qui en fait, selon Morley, un « super-spécialiste multitâche » (figure 2) (27). D'après lui, aucune autre spécialité n'avait encore élaboré autant de programmes visant à améliorer la qualité des soins pour le patient gériatrique (diminution du risque de chute, prévention du déclin cognitif, meilleure prise en charge après une fracture de hanche, dépistage

FIGURE 2



Adaptée et traduite de la référence (27).

de la fragilité et de la sarcopénie...). Les gériatres ont également été les précurseurs de programmes de soins en maison de repos et ont appelé à plus de recherche dans ce domaine. Ils focalisent leur attention sur la reconnaissance et le traitement de syndromes gériatriques (dont les 10 géants modernes de la gériatrie, selon J.E. Morley (27),

listés dans le tableau 4), prévenant ainsi le risque de déclin et d'invalidité.

En 2002, une enquête montrait que les gériatres étaient les médecins les plus satisfaits quant à leur choix de carrière (28).

TABLEAU 4. Les 10 géants modernes de la gériatrie : adaptation et traduction de la référence (27)

1. Fragilité
2. Sarcopénie
3. Anorexie liée à l'âge
4. Déficit cognitif léger (Mild Cognitive Impairment)
5. Delirium
6. Chutes
7. Dépression
8. Démence
9. Polymédication
10. Fatigue

CONCLUSIONS

Les gériatres font face à des difficultés : pathologies chroniques, difficultés à traiter les patients, multimorbidité, faible revenu comparativement aux autres spécialités, faible considération... Autant de freins quant au choix d'une carrière vouée aux patients âgés fragiles. Stages en gériatrie obligatoires, documentaires télévisés valorisant les soins aux personnes âgées, revalorisation salariale des gériatres sont autant de pistes pour encourager les jeunes médecins à s'orienter vers cette spécialité.

À l'heure d'un système de santé tourné vers l'ambulatoire et diminuant autant que possible les durées de séjour, la gériatrie s'est montrée innovante en mettant en place des solutions de prévention afin de minimiser le risque d'hospitalisation, de compresser la morbidité et de maintenir autant que possible le patient âgé à son domicile.

La sarcopénie, la fragilité, les urgences adaptées aux personnes âgées ne sont que quelques exemples du champ des possibilités en gériatrie, tant au niveau de la clinique que de la recherche.

RÉFÉRENCES

1. Elis G. & Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric. *Age and Ageing*. 2019 ; 0 : 1-8. doi:10.1093/ageing/afz021.
2. Herbert R. Contraintes, limites et défis de l'interdisciplinarité dans les services gériatriques. In Actes du IVème Congrès international de Gérontologie, Montréal, 1990.
3. Martin JP 2007. Histoire de la gériatrie : de l'antiquité à nos jours. Animagine. Levallois
4. Bouvet M, Caizergues JF, Chaumartin H, Collard E, Delaunay P, Delfour H, *et al.* *Revue d'histoire de la pharmacie*, 43e année 1955; 145: 100.
5. National Research Council. *Aging in Today's Environment*. 1987. Washington, DC: National Academy Press. 1987.3, Principles of Gerontology.
6. World Health Organization (2002). Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. En ligne <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/>, consulté le 30 décembre 2018.
7. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of « elderly ». *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 149-158. doi:10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.
8. Gambert S. Who are « elderly » ? *Geriatric Nephrology and Urology*. 1994; 4: 3-4. doi:10.1007/BF01845916.
9. The Aged and Society. Industrial Relations Research Association. 1950. Champaign. Illinois.
10. Ryder N. Notes on stationary populations. *Popul index*. 1975; 41: 3-28. doi:10.2307/2734140.
11. Dong X, Milholland B, Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*. 2016; 538: 257-259, doi:10.1038/nature19793.
12. Zak N. Jeanne Calment: the secret of longevity. 2018. doi:10.13140/RG.2.2.29345.04964.
13. Zak N. Evidence That Jeanne Calment Died in 1934-Not 1997. *Rejuvenation Research*. 2019; 22 (1) doi:10.1089/rej.2018.216.
14. Barton A, Mulley G. History of the development of geriatric medicine in the UK. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 229-234, doi:10.1136/pmj.79.930.229.
15. Morley J. A Brief History of Geriatrics. *J Gerontol*. 2004; 59a(11): 1132-1152, doi: 10.1093/gerona/59.11.1132.
16. Afschrift M, Baeyens JP, Berg N, Ceulemans S, Coremans G, Cornette P. *et al.* *Médecine Gériatrique, Pratique Quotidienne* 2002, 2^e édition.
17. Stuck A, Siu A, Wieland G, Rubenstein L, Adams J. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993; 342(8878): 1032-1036, doi:10.1016/0140-6736(93)92884-v.
18. Welsh TJ, Gordona L & Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment—a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 290-293. doi: 10.1111/ijcp.12313.
19. Volpato S & Guralnik JM. The Different Domains of the Comprehensive Geriatric Assessment. In *Comprehensive Geriatric Assessment*; Pilotto A, Martin FC, Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2018; pp. 11-2. Doi:10.1007/978-3-319-62503-4_2.
20. Petermans J. La société belge de gérontologie et de gériatrie en 2010. *Annales de Gérontologie*. 2010; 3(3): 155-157.
21. International Association of Gerontology & Geriatrics. En ligne <https://www.iagg.info/mission>, consulté le 16 juin 2019.
22. Arrêté royal 29 janvier 2007: Arrêté royal fixant, d'une part, les normes auxquelles le programme de soins pour le patient gériatrique doit répondre pour être agréé et, d'autre part, des normes complémentaires spéciales pour l'agrément d'hôpitaux et de services hospitaliers. En ligne <https://wallex.wallonie.be/PdfLoader.php?type=doc&linkpdf=8617-7754-18>, consulté le 16 juin 2019.
23. Pepersack T. La gériatrie, une jeune spécialité. *Louvain Med*. 2016; 135(7): 464-467.
24. Meiboom AA, Diedrich C, De Vries H, Hertogh CM, Scheele F. The Hidden Curriculum of the Medical Care for Elderly Patients in Medical Education: A Qualitative Study. *Gerontology & Geriatrics Education*. 2014; 36(1): 30-44, doi: 10.1080/02701960.2014.966902.
25. Meiboom AA, De Vries H, Hertogh CM, Scheele F. Why medical students do not choose a career in geriatrics: a systematic review. *BMC Medical Education*. 2015; 15: 101, doi: 10.1186/s12909-015-0384-4.
26. Simpson D, Leipzig RM, Sauvigné K. The 2025 Big "G" Geriatrician: Defining Job Roles to Guide Fellowship Training. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(10): 2308-2312, doi:10.1111/jgs.14995.
27. Morley JE. Geriatricians: The Super Specialists. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(4): 866-868, doi:10.1111/jgs.14702.
28. Leigh JP, Kravitz RL, Schembri M *et al.* Physician career satisfaction across specialties. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1577-1584. doi:10.1001/archinte.162.14.1577.

Conflit d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

CORRESPONDANCE

Dr. THIBAUD DE BLAUWE

CHR Jolimont
Service de Gériatrie
rue Ferrer, 159
B-7100 Haine-Saint-Paul, Belgique
thibaud.deblauwe@outlook.be
+32 472 479 078



Hulio™ 40 mg
(adalimumab)

Hulio, Sol. Inj. s.c. (flac.), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (ser. préremplie), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (ser. préremplie), 8 x 40 mg / 0,8ml	1918,72€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (stylo prérempli), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (stylo prérempli), 2 x 40 mg / 0,8ml	1918,72€

Help your patients to...

rewrite their story



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon unidose de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Excipient(s) à effet notoire : Chaque flacon contient 38,2 mg de sorbitol (E420). **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** *Arthrite juvénile idiopathique* Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire Hulio en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée. L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. *Arthrite liée à l'enthésite* Hulio est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante au traitement conventionnel. *Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. *Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. *Hydrosadénite suppurée chez l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'hydrosadénite suppurée. *Uvécite chez l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de l'uvécite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. **Posologie et mode d'administration** Le traitement par Hulio doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Hulio est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Hulio. Une carte de surveillance du patient sera remise aux patients traités par Hulio. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Hulio, si leur médecin l'estime possible, et à condition d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par Hulio, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés. **Posologie** Population pédiatrique *Arthrite juvénile idiopathique* Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 1). Hulio est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire : Poids du patient 10 kg à < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Arthrite liée à l'enthésite* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite à partir de l'âge de 6 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite : Poids du patient 15 kg à < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines. L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 4 à 17 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques : Poids du patient 15 kg à < 30 kg. Schéma posologique Dose initiale de 20 mg puis de 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique Dose initiale de 40 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Si un retraitement par Hulio est indiqué, les recommandations mentionnées ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies. La sécurité de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Hydrosadénite suppurée de l'adolescent* (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg) Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hydrosadénite suppurée (HS). La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation. La posologie recommandée d'Hulio est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée. Chez les adolescents présentant une réponse insuffisante à Hulio 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Hulio. Au cours du traitement par Hulio, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Hulio peut être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn : Poids du patient < 40 kg. Dose d'induction 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée : 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2. Dose d'entretien à partir de la semaine 4 : 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥40 kg. Dose d'induction 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée : 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2. Dose d'entretien à partir de la semaine 4 : 40 mg toutes les deux semaines. Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : < 40 kg : 20 mg par semaine ≥ 40 kg : 40 mg par semaine ou 80 mg toutes les deux semaines. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Uvécite chez l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les enfants et les adolescents atteints d'uvécite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Dans l'uvécite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec Hulio sans traitement concomitant par le méthotrexate. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints d'uvécite : Poids du patient < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate. Lors de l'instauration du traitement par Hulio, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'Hulio chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication. Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. **Insuffisants rénaux et/ou hépatiques** L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. **Mode d'administration** Hulio est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice. Un stylo de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg sont également disponibles pour permettre aux patients de s'injecter une dose complète de 40 mg. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes. Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classe III/IV). **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance L'adalimumab a été étudié chez 9 506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu de l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9% chez les patients traités par l'adalimumab et de 5,4% chez les patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. Des effets indésirables graves ont été rapportés avec l'adalimumab. Les antagonistes du TNF, tels que l'adalimumab affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et de différents cancers (y compris, leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation de l'adalimumab. Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. **Population pédiatrique** En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. **Liste des effets indésirables** La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 6 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. **Effets indésirables : Infections et infestations** : Très fréquent : Infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique) Fréquent : Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite virale). Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona). Infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections fongiques. Infections artérielles. Peu fréquent : Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmosse et infection à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite¹ Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)* : Fréquent : Cancer de la peau, à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome spino-cellulaire). Tumeur bénigne. Peu fréquent : Lymphome**, Tumeur des organes solides (y compris cancer du sein, tumeur du poumon et tumeur de la thyroïde). Mélanome***. Rare : Leucémie¹. Fréquence indéterminée : Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T1. Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrinien cutané)1). **Affections hématologiques et du système lymphatique*** : Très fréquent : Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie. Fréquent : Leucocytose. Thrombocytopénie. Peu fréquent : Purpura thrombopénique idiopathique. Rare : Pancytopenie. **Affections du système immunitaire*** : Fréquent : Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). Peu fréquent : Sarcoidose¹. Vasculite. Rare : Anaphylaxie¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Très fréquent : Augmentation du taux de lipides. Fréquent : Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. **Affections psychiatriques** : Fréquent : Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété. Insomnie. **Affections du système nerveux*** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. Peu fréquent : Accident vasculaire cérébral¹. Tremblements. Neuropathie. Rare : Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré)1). **Affections oculaires** : Fréquent : Troubles visuels. Conjonctivite. Biphérite. Gonflement des yeux. Peu fréquent : Diplopie **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Fréquent : Vertige Peu fréquent : Surdité. Acouphènes. **Affections cardiaques*** : Fréquent : Tachycardie. Peu fréquent : Infarctus du myocarde¹. Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. Rare : Arrêt cardiaque **Affections vasculaires** : Fréquent : Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. Peu fréquent : Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*** : Fréquent : Asthme. Dyspnée. Toux. Peu fréquent : Embolie pulmonaire¹. Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural¹ Rare : Fibrose pulmonaire¹ **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : Douleurs abdominales, Nausées et vomissements. Fréquent : Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. Peu fréquent : Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage. Rare : Perforation intestinale **Affections hépatobiliaires*** : Très fréquent : Enzymes hépatiques élevées. Peu fréquent : Cholestyctes et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. Rare : Hépatite. Réactivation d'hépatite B1). Hépatite auto-immune¹. Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique¹ **Affections de la peau et du tissu sous-cutané*** : Très fréquent : Rash (y compris éruption exfoliative). Fréquent : Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire)1). Urticaire. Contusions (y compris purpura). Dermite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopecie¹. Prurit Peu fréquent : Sueurs nocturnes. Cicatrice. Rare : Erythème polymorphe¹. Syndrome de Stevens-Johnson¹. Angioedème¹. Vasculite cutanée¹. Fréquence indéterminée : Aggravation des symptômes de dermatomyosite¹. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Très fréquent : Douleurs musculo-squelettiques. Fréquent : Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). Peu fréquent : Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. Rare : Syndrome de type lupus¹. **Affections du rein et des voies urinaires** : Fréquent : Insuffisance rénale. Hématurie. Peu fréquent : Nycturie **Affections des organes de reproduction et du sein** : Peu fréquent : Troubles de la fonction érectile. **Troubles généraux et anormaux au site d'administration*** : Très fréquent : Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection) Fréquent : Douleur thoracique. Œdème. Fièvre¹. Peu fréquent : Inflammation **Investigations*** Fréquent : Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (y compris allongement du temps de céphaline activée). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures. Fréquent : Retard de cicatrisation. ¹ y compris les études d'extension en ouvert. ² y compris les données des notifications spontanées. **Hydrosadénite suppurée** Le profil de sécurité chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab. **Uvéite** Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab. **Description des effets indésirables sélectionnés Réactions au site d'injection** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9% des patients traités par l'adalimumab ont présenté des réactions au site d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2% des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament. **Infections** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe de l'adalimumab, et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué l'adalimumab après la guérison de l'infection. L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe de l'adalimumab, et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections d'issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extrapulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente. **Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs** Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéite pédiatrique. Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéite, un taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab et a été observé par rapport à un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,6 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux (intervalle de confiance à 95%) de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. Le taux (intervalle de confiance à 95%) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6 427 patients et plus de 26 439 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,6 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années. En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-années de traitement. Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab. **Auto-anticorps** Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I – V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9% des patients traités par l'adalimumab et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux. **Événements hépatobiliaires** Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 3,7% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,6% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 6,1% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,3% des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN n'est survenue au cours de l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 ans à moins de 4 ans. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 0,9% des patients traités par l'adalimumab et chez 0,9% des patients du groupe contrôle. Dans l'essai clinique de phase III portant sur l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,6% des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 1,8% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,8% des patients du groupe contrôle. Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN dans l'étude de phase III portant sur l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 0,3% des patients traités par l'adalimumab et 0,6% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéite pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,4% des patients traités par l'adalimumab et 2,4% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab. **Administration concomitante d'azathioprine/6mercaptopurine** Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association adalimumab et azathioprine/6mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedreactions@afag-afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ MYLAN S.A.S.** 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/18/1319/007 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 17 septembre 2018 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 09/2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Délivrance : **médicament soumis à prescription médicale.**

Néphrite interstitielle aiguë dans le décours d'un traitement par pembrolizumab

Romain Dury¹, Valentin Van Den Bossche², Kim Vanderheyde², Sophie Jossart²

Acute interstitial nephritis under pembrolizumab treatment

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor expressed on the surface of cytotoxic T lymphocytes. Along with other specific antibodies, it belongs to the class of immune checkpoint inhibitors (ICI). Its use as monotherapy is particularly indicated in the first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancers (NSCLC) without oncogenic addition (ALK or EGFR mutations) and expressing the PD-L1 receptor at $\geq 50\%$ on the surface of tumor cells, corresponding to a high tumor proportion score (TPS score), which has shown predictive of a better response to treatment (1) (2) (3).

We have presented herein the case of a patient with a pembrolizumab-treated NSCLC complicated by acute interstitial nephritis (AIN) under pembrolizumab immunotherapy. Permanent discontinuation of pembrolizumab and treatment with intravenous corticosteroids enables us to gradually normalize the patient's renal function.

Nephritis is one of the rare potential undesirable effects associated with immunotherapy.

New toxicity profiles associated with immune checkpoint inhibitors require the reporting of any symptoms or biological abnormalities detected during their use in order to initiate prompt management of these immunotherapy-related undesirable effects.

KEY WORDS

Immunotherapy, acute interstitial nephritis, pembrolizumab, undesirable effects

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Avec d'autres anticorps spécifiques, il fait partie des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Son utilisation en monothérapie est notamment indiquée en première ligne dans les carcinomes bronchiques non-à petites cellules (CBNPC) métastatiques, sans addictions oncogéniques (mutations ALK ou EGFR) et exprimant à la surface des cellules tumorales le récepteur PD-L1 à 50% ou plus, correspondant à un score de proportion tumorale élevé (TPS score), et prédictif d'une meilleure réponse au traitement (1-3).

Nous présentons ici le cas d'un patient atteint d'un CBNPC traité par pembrolizumab chez lequel nous mettons en évidence une néphrite interstitielle aiguë (NIA) dans le décours de son traitement par immunothérapie.

L'arrêt définitif du pembrolizumab et un traitement par corticoïdes intraveineux permettront de normaliser progressivement la fonction rénale du patient.

La néphrite est un des effets secondaires rares possibles lors de l'utilisation d'une immunothérapie.

Les nouveaux profils de toxicité liés aux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité nécessitent de déclarer tout symptôme ou anomalie biologique découvert lors de son utilisation afin de permettre une meilleure prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Avec d'autres anticorps spécifiques, il fait partie des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI).
- La néphrite est un des effets secondaires rares possibles lors de l'utilisation d'une immunothérapie.
- Les nouveaux profils de toxicité liés aux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité nécessitent de déclarer tout symptôme ou anomalie biologique découvert lors de son utilisation afin de permettre une meilleure prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article permet de sensibiliser les professionnels de la santé à la néphrite immuno-induite et plus généralement aux effets secondaires liés à l'immunothérapie, qui est une nouvelle voie dans la lutte contre le cancer que nous utilisons de plus en plus.

What is already known about the topic?

- Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor expressed on the surface of cytotoxic T lymphocytes. Along with other specific antibodies, it belongs to the class of immune checkpoint inhibitors (ICI).
- Nephritis is one of the rare potential undesirable effects reported in association with immunotherapy.
- New toxicity profiles associated with immune checkpoint inhibitors require the reporting of any symptoms or biological abnormalities detected during their use in order to initiate prompt management of these immunotherapy-related undesirable effects.

What does this article bring up for us?

- This article has been written in order to help educate health professionals about immune-induced nephritis and, more generally, the undesirable effects related to immunotherapy, which is increasingly used in the fight against cancer.

INTRODUCTION

Depuis trois ans, les ICI ont bouleversé la prise en charge des cancers. Ils ciblent l'interaction entre cellule tumorale et cellule immunitaire par l'intermédiaire de l'axe PD-1/PD-L1, réactivant ainsi le système immunitaire du patient contre le cancer et pouvant possiblement induire une réponse immunitaire mémoire.

En stimulant parfois de manière excessive le système immunitaire, ces nouveaux traitements ont fait émerger de nouveaux effets secondaires, différents de ceux bien connus des chimiothérapies, et qui ne sont pas sans conséquences.

En fonction de la sévérité des effets indésirables, des traitements doivent être rapidement mis en place pour éviter la perte de l'organe atteint voire la mort du patient. Si certaines toxicités fréquentes liés à l'immunothérapie sont maintenant bien connues telles que la colite ou la pneumopathie immuno-induite, il est important de garder à l'esprit que d'autres réactions imprévues, pouvant apparaître de manière précoce ou tardive, sont également possibles.

Nous mettons ici l'accent sur la néphrite, un effet secondaire lié à l'immunothérapie peu fréquent (incidence de < 1% pour les atteintes de grades 3 ou 4 avec les anti-PD-1 seuls) de manière à sensibiliser les professionnels de la santé aux effets secondaires rares de l'immunothérapie (4).

OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 67 ans se présente en consultation à l'hôpital de jour oncologique afin de recevoir sa huitième cure d'immunothérapie par pembrolizumab dans le cadre d'une première ligne de traitement pour un carcinome bronchique épidermoïde moyennement différencié stadifié cT4N3M1a, soit un stade IVa selon la dernière classification TNM (8^e édition de l'UICC, 2017) avec une forte expression du taux de PD-L1 (score TPS >50%) et en réponse partielle au bilan scannographique réalisé après la quatrième cure selon les critères I-RECIST.

À l'anamnèse pré-thérapeutique, le patient décrit des troubles mictionnels depuis trois semaines avec pollakiurie et nycturie. Il précise boire au minimum 1L d'eau par jour. La diurèse semble conservée. Le patient signale également des épisodes d'hématurie macroscopique présents depuis un an qu'il n'a encore jamais rapporté à un

médecin auparavant. Il est ballonné avec une alternance de diarrhées et de constipation. Il se plaint essentiellement d'une fatigue importante et d'une inappétence avec perte de poids de 6 kg en trois semaines.

Les antécédents principaux du patient comprennent une BPCO de stade 2 groupe D (> 2 exacerbations/an et score de dyspnée mMRC > 2) selon la dernière classification GOLD (2019) et un tabagisme ancien évalué à 30UAP. Il n'a pas d'allergie connue.

Le traitement chronique du patient comporte un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) initié il y a moins d'un an et un inhalateur comprenant une association d'un β_2 -agoniste à longue durée d'action, un anticholinergique à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés qu'il prend depuis environ six mois.

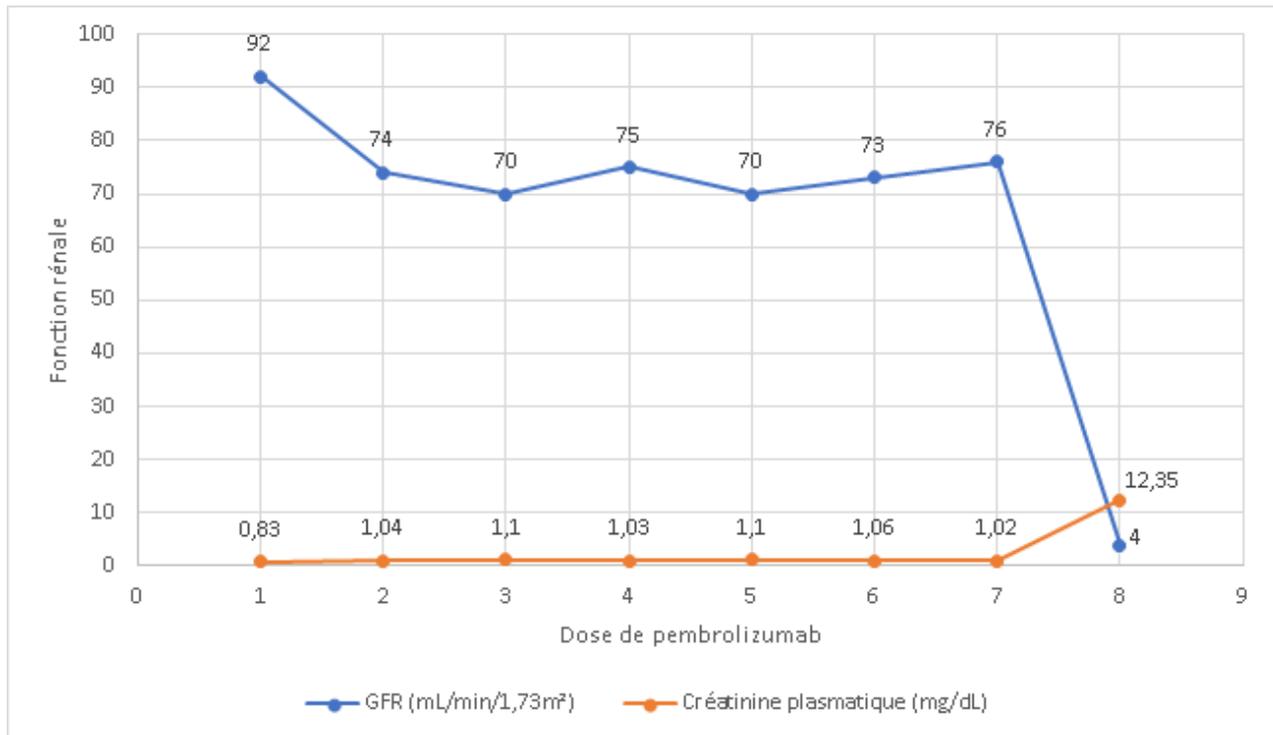
À l'examen clinique, le patient est eupnéique au repos. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'examen de l'abdomen ne montre pas d'anomalies hormis une légère matité sus-pubienne. Il n'y a pas d'infiltration œdémateuse des membres inférieurs.

La biologie d'admission pré-thérapeutique met en évidence une insuffisance rénale aiguë chez un patient sans atteinte rénale chronique préalable avec une créatininémie à 12mg/dL (norme : 0.5 - 1.2mg/dL), une urée sanguine à 277mg/dL (n : 15 - 45mg/dL) et une filtration glomérulaire évaluée à 4mL/min/1.73m² selon la formule CKD-EPI (Tableau 1). Ces valeurs correspondent à une atteinte de sévérité de grade 4 selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

On objective également une hyperkaliémie dosée à 5.2mmol/L (n : 3.5 - 5mmol/L) et une hyperphosphorémie à 2.62mmol/L (n : 0.65 - 1.62mmol/L) sans anomalies rythmiques ou neurologiques observées durant l'hospitalisation. La CRP est augmentée à 101mg/L (n : < 5mg/L).

L'électrophorèse des protéines montre un profil inflammatoire non spécifique avec des composés oligoclonaux dans la zone gamma. Le sédiment urinaire et la collecte urinaire de 24 heures mettent en évidence une protéinurie mesurée à 0.42g/L (n : 0 - 0.15g/L) et 0.8g/24h (n : 0 - 0.15g/24h) respectivement avec une microalbuminurie dosée à 90mg/L (n : 0-25mg/L) et 220mg/24h (n < 30mg/24h). L'oxalurie est de 14.2mg/L et 34.8mg/24h (n : 7 - 44mg/24h). Le sédiment met également en évidence une hématurie mesurée à 34 globules rouges/ μ L (n : < 25 GR/ μ L) et ne montre pas de globules rouges dysmorphiques.

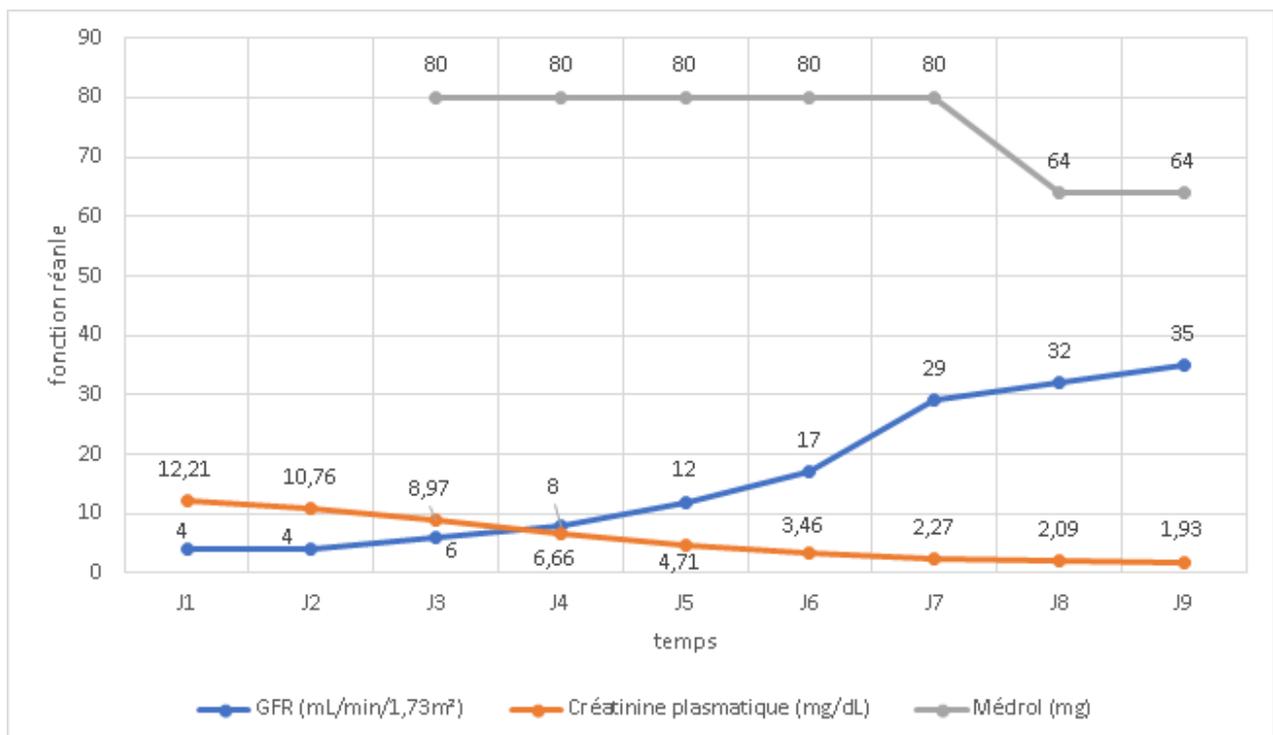
TABEAU 1. Évaluation de la fonction rénale avant chaque dose de pembrolizumab administrée



L'échographie des voies urinaires permet d'exclure une urétéro-hydronephrose et un obstacle post-rénal. Les reins apparaissent turgescents, avec des zones d'hyperéchogénéicité corticale, compatibles avec une néphropathie interstitielle.

Devant le diagnostic hautement probable de néphrite immuno-induite, un traitement par corticoïdes intraveineux à la dose de 1mg/kg est démarré sans tarder avec décroissance progressive prévue sur un mois (Tableau 2).

TABEAU 2. Évaluation de la fonction rénale durant l'épisode de néphrite interstitielle aiguë et évolution sous traitement par corticoïdes.



Le recours à une biopsie rénale est discuté avec les néphrologues mais celle-ci ne sera finalement pas réalisée vu la bonne évolution clinique et biologique du patient sous traitement.

Un schéma dégressif des doses de corticoïdes sera poursuivi par le patient. L'atteinte rénale immuno-induite par les IPP n'étant pas exclue formellement, un antiacide autre que les IPP est prescrit au patient. Une héparine de bas poids moléculaire est également prescrite en prévention primaire d'évènements thrombo-embolique veineux dans le contexte oncologique, après normalisation de la fonction rénale.

Le diagnostic différentiel de l'insuffisance aiguë se partage en trois grands types :

- l'atteinte pré-rénale, caractérisée par une hypoperfusion rénale que l'on peut retrouver quand il y a diminution du volume circulant efficace (diarrhées, vomissements, ...), une baisse du débit cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ...), une vasodilatation périphérique (sepsis, médicaments anti-hypertenseurs, ...), une vasoconstriction rénale (sepsis, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, ...) ou une occlusion des gros vaisseaux. Dans notre cas, le patient présente certes des diarrhées mais il n'est pas déshydraté. Son rapport urée/créatinine est également fort diminué (< 40). L'hypothèse d'une origine pré-rénale est raisonnablement écartée ;
- l'atteinte post-rénale est causée par une obstruction à l'évacuation urinaire qui peut être intratubulaire (dépôts de cristaux ou protéines dans les tubules rénaux) ou extrarénale (lithiase, hypertrophie prostatique, fibrose rétro-péritonéale, métastases, ...). Ce diagnostic n'est pas retenu devant un débit urinaire préservé et l'absence d'obstacle post-rénal visualisé ;
- l'atteinte rénale ou parenchymateuse peut, quant à elle, être d'origine ischémique comme dans la nécrose tubulaire aiguë (NTA), immuno-allergique dans la néphrite interstitielle (NIA) ou auto-immunitaire dans l'atteinte glomérulaire.

Dans le cas présenté, c'est la néphrite interstitielle qui nous a semblé être le mécanisme le plus probable, par atteinte immuno-allergique du rein d'origine médicamenteuse secondaire au pembrolizumab ou éventuellement aux IPP que prend le patient depuis moins d'un an.

Devant les résultats biologiques concordant (insuffisance rénale aiguë, élévation des LDH et hyperphosphorémie), un syndrome de lyse tumorale a également été évoqué même si ce phénomène est rare dans les cancers pulmonaires il reste possible si la taille de la tumeur est importante.

À noter qu'un polype vésical, responsable de l'hématurie macroscopique, a été mis en évidence à la cystoscopie. Il sera réséqué par voie trans-urétrale par après.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les néphrites liées à l'immunothérapie sont des évènements immuno-allergiques gradés selon la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale. Un dosage de la créatininémie, supérieur à 6 fois la norme, comme c'est le cas chez notre patient, nous permet de conclure à une sévérité de grade 4 selon l'échelle de gravité des effets secondaires liés à l'immunothérapie créée par l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO) et reprise par les sociétés belge (BSMO) et européenne (ESMO) (4,5). Les mécanismes de cette réaction immuno-allergique ne sont pas encore totalement décrits. Il est possible que chez les patients traités par des médicaments décrits comme responsables de NIA (IPP, AINS), le traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires lève la tolérance immunitaire qui normalement protège les reins de ces médicaments (6).

Bien que les premières études concernant l'immunothérapie dans le cancer ne décrivent que de rares cas d'atteintes rénales liées à l'immunothérapie, des recherches plus récentes semblent montrer le contraire. Ces nouvelles données démontrent que les diagnostics histologiques post-biopsie les plus fréquemment retenus sont ceux de néphrite interstitielle aiguë et de nécrose tubulaire aiguë, avec plus rarement des cas de glomérulonéphrites à lésions minimales (7,8).

Vu la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale, notre démarche a été de traiter le patient directement avec des corticoïdes par voie intraveineuse.

Selon l'avis du néphrologue contacté par nos soins, une biopsie rénale aurait été indiquée pour permettre le diagnostic de certitude si le patient présentait des symptômes de gravité liés à son insuffisance rénale aiguë. Selon les guidelines américaines de la prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie, une telle atteinte de la fonction rénale nécessite un traitement par corticoïdes intraveineux dans un centre où la dialyse du patient est possible (4).

Plusieurs cas de néphrites interstitielles aiguës sur ICI ont déjà été décrits dans la littérature, le plus souvent dans le cadre du traitement d'un mélanome où deux molécules d'immunothérapie sont utilisées simultanément (9,10).

Dans le cancer bronchique, deux cas de néphrites interstitielles aiguës sur adénocarcinome traité par nivolumab, un autre anti-PD-1, ont été décrits. Dans les deux cas, l'arrêt du nivolumab et une thérapie par corticoïdes ont été suffisant pour récupérer la fonction rénale des patients (11,12). Dans l'étude Keynote 189, où le pembrolizumab est associé à une chimiothérapie par pemetrexed et un sel de platine dans le cadre d'une première ligne de traitement pour un CBNPC métastatique, une incidence importante de néphrite interstitielle est pointée. Celle-ci est expliquée par la toxicité du pemetrexed sur le rein (13).

Dans l'étude Keynote 407, où le pembrolizumab est alors associé à un sel de platine seul, l'incidence majorée de néphrite interstitielle n'est pas retrouvée (14).

Malgré l'absence de preuve histologique, la rapide amélioration biologique à l'arrêt de l'immunothérapie et la chronologie entre l'introduction du pembrolizumab et la néphrite doivent nous faire considérer que le patient a présenté un effet indésirable au niveau rénal des ICI.

Une atteinte aussi sévère contre-indique malheureusement la réintroduction de l'immunothérapie dans le traitement du patient.

Un traitement de seconde ligne, moins efficace, par chimiothérapie sera proposé au patient lors de la progression de la maladie car des études démontrent qu'il peut persister une réponse à l'immunothérapie après l'arrêt de celle-ci (15,16).

Dans notre cas, la première évaluation oncologique par imagerie après l'arrêt du pembrolizumab ne montre pas d'évolution péjorative des lésions cancéreuses.

Des tentatives de réintroduction de l'immunothérapie après effets secondaires rénaux ont été publiées et montrent une récurrence encore plus sévère des atteintes rénales menant parfois à la mort du patient (7).

Il nous manque encore des données pour l'affirmer mais il semble exister un lien entre sévérité et efficacité des traitements par immunothérapie. Ces atteintes graves sont dès lors d'autant plus dommageables pour le patient que l'efficacité du traitement par immunothérapie serait plus importante chez les patients ayant subi des effets secondaires liés à l'immunothérapie que les patients indemnes de toutes réactions secondaires au traitement (17).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une détection précoce et une prise en charge rapide des toxicités liées à l'immunothérapie, avec une approche multidisciplinaire, offrent de plus grandes chances de récupération de la fonction initiale pour le patient et ainsi la possibilité de poursuivre ultérieurement le traitement. Selon le grade de sévérité des effets secondaires, l'immunothérapie doit parfois être provisoirement suspendue voire complètement arrêtée.

L'utilisation de plus en plus importante de l'immunothérapie, et notamment en association avec la chimiothérapie voire la radiothérapie, va probablement faire émerger de nouveaux effets secondaires. Une vigilance importante de la part des professionnels de la santé est donc nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 ; 198-200, DOI : 10.1093/annonc/mdy275
2. Nasser H, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 ; 3485-3487, DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 : 1823-1833. DOI : 10.1056/NEJMoa1606774
4. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, et al. Management of Immune-Related Adverse Events In Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 ; 1741-1743, DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
5. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 ; 28 ; 133-139, DOI : 10.1093/annonc/mdx225
6. Shirali A, Perazella M, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy In Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 ; 68 : 287-291. DOI : 10.1053/j.ajkd.2016.02.057
7. Wanchoo R, Karam S, Uppal N, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors : A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017 ; 45 : 160-169. DOI : 10.1159/000455014
8. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J.* 2018 ; 1-8, DOI : 10.1093/ckj/sfy100
9. Bottlaender L, Breton A-L, de Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab – nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2017 ; 5 : 57, DOI : 10.1186/s40425-017-0261-2
10. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer.* 2017 ; 5 : 3, DOI : 10.1186/s40425-016-0205-2
11. Uchida A, Watanabe M, Nawata A, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings. *CEN Case Rep.* 2017 ; 6 : 169-174. DOI : 10.1007/s13730-017-0269-y

12. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, *et al.* Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2016 ; 115 : 1457-1461. DOI : 10.1038/bjc.2016.358
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 378 : 2078-2092. DOI : 10.1056/NEJMoa1801005.
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 : 2040-2051. DOI : 10.1056/NEJMoa1810865.
15. Lopes G, Wu Y, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic CBNPC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1% : Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36
16. Schadendorf D, Wolchok J, Hodi F, *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events : A Pooled Analysis of Randomized Phase II and Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 3807-3814. DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289>
17. Rogado J, Sánchez-Torres J-M, Romero-Laorden N, *et al.* Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2019 ; 109 : 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.014>

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. Faculté de Médecine, Université catholique de Louvain, Belgique

2 Service de Pneumo-oncologie, Clinique Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ROMAIN DURY

Centre Médical Paul Verlaine
Rue Paul Verlaine 5, 6850 Paliseul
romain.dury@student.uclouvain.be

CONGRÈS 2020 de MÉDECINE GÉNÉRALE

Save the Date

PROGRAMME

JEUDI 28 MAI 2020 : 9H00 - 17h00

ENDOCRINOLOGIE

Compléments alimentaires : qu'est-ce qui est utile versus arnaque ? (J-P. Thissen)

Diabète de type 2 : prise en charge et traitement en 2020 (M. Hermans)

Thyroïde et grossesse (en attente)

PÉDIATRIE

Suivi psychomoteur : quand référer ? (Y. de Hemptinne)

Prescription de la Rilatine® : quand, quelles surveillances ? (C. Bonnier)

Mise à jour en vaccination : méningite (B. Vandercam)

PRENDRE SOIN DE SOI : LE SOIGNANT SOIGNÉ (ÉTHIQUE)

Le burn-out du soignant et la suicidalité : pourquoi ? (E. Constant)

Comment se soigner dans une institution perméable : la confidentialité ? (en attente)

La réponse en pratique : "Médecins en difficulté" (J. Machiels)

NÉPHROLOGIE

Démarche diagnostique devant une insuffisance rénale chronique (M. Jadoul)

Comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ? (en attente)

La place du médecin généraliste dans le suivi des dialysés (en attente)

VENDREDI 29 MAI 2020 : 9H00 - 17h00

NEUROLOGIE

J'ai la mémoire qui flanche (B. Hanseeuw)

Maladie de Parkinson : traitements actuels (E. Mormont)

Vertiges, quand investiguer ? (N. Deggouj)

DERMATOLOGIE

Les pathologies de l'ongle (B. Leroy)

Ce que la peau nous dit des organes profonds (D. Tennstedt)

PRENDRE SOIN DANS UN RÉSEAU DE SOINS (ÉTHIQUE)

Quelle est notre relation avec le pharmacien d'officine ? (N. Dujardin, Ecole de Pharmacie)

Pénurie de médicaments, à qui la faute ? (L. Geslin, AFMP – Agence fédérale des médicaments et des produits de santé)

Et le patient dans tout cela ? (en attente)

LE COU

Orientation clinique devant une douleur de la nuque : est-ce toujours de l'arthrose, docteur ? (L. Hannecour)

Docteur, j'ai une boule dans le cou (S. Schmidt)

Rôle du médecin généraliste dans les traumatismes de la nuque (L. Kaminski)

SAMEDI 30 MAI 2020 : 9H00 – 12h30

MESSAGES D'ACTUALITÉ

Ostéoporose (en attente)

Pet-scan : est-ce qu'on y voit vraiment tout ? (R. Lhommel)

Les tests inutiles en biologie : CEA, VS, D-dimères, amylases, lipases, ... (H. Yildiz)

MÉDECINE ENVIRONNEMENTALE (ÉTHIQUE)

La peur de vivre ne nous empêchera pas de mourir tranquille (A. Bernard)

ECU



Auditoire B Roi Baudouin
1200 Woluwe-Saint-Lambert

Sylvie De Wolf : 0471/17.64.90

secretariat-ecu@uclouvain.be

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

UCLouvain





DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

Épidermolyse aigüe staphylococcique chez un adolescent

Marylou Lefèvre¹, Audrey Bulinckx², Pierre-Paul Roquet-Gravy³

Staphylococcal scalded skin syndrome in a 13-year-old teenager

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is an exfoliating skin disease that predominantly affects newborns and young children. This infectious exanthema, characterized by superficial epidermis detachment, is due to *Staphylococcus aureus* infection excreting exfoliative toxins A and/or B. This case report illustrates the clinical signs of SSSS characterized by an erythrodermic and blistering skin rash with erythematous and oozing lesions in friction areas. The diagnosis of SSSS was clinically established. A positive evolution was observed under intravenous antibiotic treatment with flucloxacillin and clindamycin associated with movicol®, local care, and hydro-electric re-equilibration. We have addressed the physiopathology and differential diagnosis of SSSS, highlighting the relevance of early diagnosis. Then, we have discussed guidelines about the treatment/management, and particularly the benefits of combining clindamycin and an osmotic laxative, infusion of fresh frozen plasma, or intravenous immunoglobulins in case of antibiotic resistance.

KEY WORDS

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), exfoliative skin disease, adolescent, bullous, exfoliative toxins, clindamycin

L'épidermolyse aigüe staphylococcique (EAS) est une dermatite exfoliative affectant principalement les nourrissons et les jeunes enfants. Cet exanthème infectieux caractérisé par un décollement superficiel de l'épiderme est dû à une infection par un *S. aureus* producteur d'exfoliatines A et/ou B. Le cas décrit va nous permettre d'illustrer la clinique de l'EAS caractérisée par une éruption érythrodermique et bulleuse associée à des lésions érythémateuses suintantes dans les zones de frottement et accompagnée d'une pyrexie. Le diagnostic est établi cliniquement. Une évolution favorable est observée sous antibiothérapie intraveineuse anti-staphylococcique par flucloxacilline associée à des soins locaux et une ré-équilibration hydro-électrique.

Nous abordons également la physiopathologie et le diagnostic différentiel de l'EAS en soulignant l'importance d'un diagnostic précoce. Nous discutons ensuite des lignes directrices concernant la prise en charge, notamment le bénéfice de l'association de la clindamycine et d'un laxatif osmotique ou encore l'utilisation de plasma frais congelé ou d'immunoglobulines en cas de non-réponse aux antibiotiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'épidermolyse aigüe staphylococcique (EAS) est une dermatite exfoliative due à une infection par un *S. aureus* sécrétant d'exfoliatines A et/ou B (ETA et ETB).
- Elle concerne surtout les nourrissons, les jeunes enfants avant l'âge de 10 ans et les adultes immunodéprimés ou atteints d'insuffisance rénale.
- Le diagnostic est essentiellement clinique.
- Le traitement repose sur une antibiothérapie intraveineuse anti-staphylococcique.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article nous informe sur l'importance et les étapes d'une reconnaissance rapide des signes cliniques pour un diagnostic précoce de l'EAS et illustre la présentation clinique du phénotype adolescent.
- À partir d'une revue de la littérature, il permet de détailler la physiopathologie de l'EAS, de différencier l'EAS de la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou de l'impétigo bulleux, de rappeler les lignes directrices de la prise en charge, et de discuter des bénéfices de l'ajout de la clindamycine et d'un laxatif osmotique, ou de l'injection de plasma frais congelé ou d'immunoglobulines IV en cas de résistance aux antibiotiques.

What is already known about the topic?

- Staphylococcal scaled skin syndrome is an exfoliating skin disease caused by *Staphylococcus aureus* infection excreting exfoliative toxins A and/or B.
- The disease mostly affects newborns and young children prior to the age of 10, as well as adults with immunodeficiency or renal disease.
- The diagnosis of SSSS is clinically established.
- Treatment consists of intravenous anti-staphylococcal antibiotics.

What does this article bring up for us?

- This article informs us about the role and stages required to rapidly recognize the clinical manifestations in order to establish an early SSSS diagnosis, while illustrating the clinical presentation of the adolescent phenotype.
- Based on a literature review, the article details the SSSS physiopathology, differentiates SSSS from toxic epidermal necrolysis (TEN) or bullous impetigo, presents the management guidelines, and discusses the benefits of including clindamycin and an osmotic laxative, or of infusing fresh frozen plasma or intravenous immunoglobulins in the case of antibiotic resistance.

INTRODUCTION

L'épidermolyse aigüe staphylococcique (EAS) ou *staphylococcal scaled skin syndrome* (SSSS) est une dermite exfoliative due à une infection par un *S. aureus* sécrétant d'exfoliatines A et/ou B (ETA et ETB) (1). ETA et ETB sont des protéases clivant la desmogléine 1 entraînant un décollement de l'épiderme au niveau du stratum granulosum (1). Le foyer infectieux staphylococcique se trouve souvent à distance des zones de décollement cutané. A partir du foyer infectieux, les ETA et /ou ETB diffuseraient par la circulation sanguine pour agir au niveau de la peau.

L'EAS est une maladie rare avec une incidence de 0.09 à 0.56 cas par million d'habitants (2). Elle concerne surtout les nourrissons et les jeunes enfants avant l'âge de 10 ans (3). Le manque de production d'anticorps contre les toxines exfoliatives et l'immaturation de la fonction rénale avec une mauvaise clairance de ces toxines augmentent l'incidence à cet âge (4,5). Parallèlement, les adultes immunodéprimés ou atteints d'insuffisance rénale présentent une incidence plus élevée d'EAS (5). Le pronostic est bon chez l'enfant, 3.6% à 11% de mortalité. Chez les adultes, la mortalité atteint par contre 63% (2).

Le foyer infectieux est cutané (omphalite, impétigo facial, ...), ORL (rhynopharyngite, otite) ou provenant exceptionnellement d'un foyer profond (3,6). L'EAS débute par un exanthème scarlatiniforme. L'enfant est fébrile, il devient irritable, grognon et fatigué (6). Dans les 24 heures, un décollement plus ou moins important apparaît.

De vésicules de grande taille apparaissent sur la peau érythémateuse puis se rompent rapidement laissant des érosions. Les bulles sont souvent présentes dans les zones de frottement, comme les plis et le siège, ou peuvent être provoquées lorsque l'on presse doucement la peau (signe de Nikolski) (3,6). Les muqueuses sont habituellement épargnées (1).

Le diagnostic est essentiellement clinique (1).

La prise en charge repose sur le traitement du foyer infectieux. Un traitement antibiotique anti-staphylococcique par voie intraveineuse associé à une bonne hydratation, des antidouleurs et des soins locaux, mène rapidement à la guérison sans séquelle.

OBSERVATION CLINIQUE

Un garçon de 13 ans était adressé dans le service de dermatologie pour une éruption cutanée généralisée, bulleuse, desquamative et suintante sur environ 70% de la surface corporelle (Figure 1). Le jeune adolescent, sans antécédents médicaux particuliers, n'avait pas pris de médicaments ou de substances toxiques dans les jours précédents. Il n'avait pas d'antécédents allergiques et était en ordre de vaccinations.

L'éruption avait débuté sur le thorax et l'abdomen cinq jours plus tôt.

Examiné dans un premier temps par le médecin traitant, une scarlatine avait été écartée après un frottis de gorge négatif à la recherche d'antigènes streptocoque A.

Le lendemain, il se présentait aux urgences alors que l'éruption atteignait 60% de l'ensemble du corps. Le diagnostic d'eczéma surinfecté était posé et le patient était renvoyé à son domicile sans traitement mais avec une demande d'avis dermatologique.

La survenue d'une pyrexie à 38,7°, d'une asthénie et d'une extension de l'éruption sur 70% de la surface corporelle (Figure 1) entraînait le retour aux urgences et le transfert en consultation de dermatologie. L'examen clinique révélait une érythrodermie micro-bulleuse avec des suintements jaunâtres (ombilic et conduits auditifs externes), une hyperhémie des limbes cornéennes et des conjonctives palpébrales (Figure 1). Les muqueuses étaient saines. Le diagnostic d'EAS était posé cliniquement.

FIGURE 1. JOUR 5 : Extension de l'éruption scarlatiforme touchant le tronc, l'abdomen, le visage et les membres, associée à des vésicules-bulles et des suintements jaunâtres (ombilic et conduits auditifs externes).



Un contrôle biologique mettait en évidence une augmentation de la CRP à 188 mg/l (norme : 0-10 mg/L) associée à une hyperleucocytose à prédominance neutrophilique à $14,52 \times 10^3/\text{mm}^3$ (norme: $2,0 - 7,7 \times 10^3/\text{mm}^3$) et une hypoalbuminémie à 24,8 g/L (norme : 38 - 54 g/L). Une antibiothérapie par flucloxacilline, des mesures d'hydratation et des soins locaux sous méopa étaient instaurés.

L'extension des lésions à l'ensemble de la surface corporelle (Figure 2A) avec un signe de Nikolski positif (Figure 2B), témoignant de l'aggravation de l'épidermolyse, motivait le transfert vers le centre des grands brûlés pour assurer des soins cutanés adéquats.

FIGURE 2. Jour 6 : extension des lésions bulleuses, desquamantes et suintantes sur l'entièreté de la surface corporelle (A). Signe de Nikolski positif (B).



Les résultats de l'antibiogramme du frottis cutané positif pour *S. aureus* indiquait alors une résistance à la pénicilline. La culture des autres sites étaient stériles. L'évolution clinique permettait de confirmer le diagnostic d'EAS. L'antibiothérapie intraveineuse (voie veineuse centrale) par floxacilline (floxapen®) et clindamycine (Dalacin®) était poursuivie. Du movicol, du pantomed, de la fraxiparine, et un remplissage liquidien complétaient le traitement.

La douleur étant très vive, les soins locaux étaient réalisés sous sédation.

Les jours suivants étaient marqués par un œdème diffus, plus important aux mains et aux pieds (Figure 3). Sur le plan biologique, on notait une diminution progressive de la CRP (92 mg/L) et de l'hyperleucocytose, ainsi qu'une hypoalbuminémie (17,3 g/L) secondaire à l'œdème. Un traitement par diurétique était instauré pour une durée de 3 jours.

FIGURE 3. JOUR 9 : érythrodermie généralisée et desquamations au niveau des membres supérieurs associés à un œdème des pieds et des mains.



Après six jours d'antibiothérapie par flucloxacilline et clindamycine intraveineuse, on constatait une nette amélioration des lésions (Figure 4), des paramètres stables, un appétit retrouvé et un syndrome inflammatoire en voie de normalisation (CRP à 19 mg/L) motivant le passage à une antibiothérapie per os par floxapen® et un retour à domicile.

FIGURE 4. JOUR 12 : Desquamations restantes au niveau du bout des doigts et du front.



DISCUSSION

L'épidermolyse aigüe staphylococcique est causée par certaines souches de *S. aureus* sécrétant des toxines exfoliantes A et B munies d'une activité protéolytiques responsable d'un clivage de la desmogléine 1 (6). La desmogléine 1 est une cadhérine desmosomale qui se trouve dans l'épiderme supérieur mais pas dans la membrane muqueuse. L'hydrolyse du domaine extracellulaire amino-terminal de la desmogléine 1 par les toxines exfoliatives staphylococciques ETA et ETB entraîne une perturbation de l'adhérence des kératinocytes dans le stratum granulosum, ce qui entraîne la formation de bulles et la desquamation diffuse subséquente (4). À partir du foyer infectieux, se trouvant à distance des zones de décollements cutanés, les ETA et/ou ETB diffusent par voie hématogène pour agir au niveau de la peau (7).

L'EAS se présente comme une maladie vésiculobulleuse avec un signe de Nikolski positif, un aspect d'enfant ébouillanté et une mise à nu de vastes surfaces rouges recouvertes de lambeaux épidermiques. Face à ce tableau clinique, le diagnostic différentiel se pose principalement avec la **nécrolyse épidermique toxique (NET)** composée du syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson. On utilise le nom du syndrome de Lyell pour les formes les plus étendues (> 30% de la surface corporelle) et celui de syndrome de Steven-Johnson pour les formes limitées de nécrolyse épidermique (< 10% de la surface corporelle) (8). Cette distinction est toutefois très théorique, un syndrome de Stevens-Johnson pouvant, en quelques heures, évoluer vers un syndrome de Lyell.

Ceux-ci se distinguent de l'EAS par plusieurs caractéristiques.

- L'atteinte des muqueuses est habituelle (8).
- L'histopathologie montre une nécrose épidermique de toute l'épaisseur des kératinocytes (8) et pas uniquement au niveau

du stratum granulosum. Le clivage se produit en effet à la jonction dermo-épidermique (6).

- Des antécédents de prise médicamenteuse sont mis en évidence lors de l'anamnèse (réaction immunologique à un médicament) (9).
- La maladie survient à tout âge. Il s'agit d'une urgence vitale, le pronostic est grave : 20-25% de mortalité (8).

Si le diagnostic n'est pas cliniquement évident, une biopsie cutanée permet de différencier ces deux pathologies (9). Une PCR détectant les toxines staphylococciques peut également aider au diagnostic (10).

Parmi les autres diagnostics différentiels, l'**impétigo bulleux** généralisé est également causé par les toxines exfoliatives staphylococciques. Dans l'impétigo bulleux, ces toxines diffusent localement et le *S. aureus* peut être identifié à l'écouvillonnage d'une bulle contrairement à l'EAS où le contenu bulleux est stérile car les toxines se propagent par voie hématogène (11). Cliniquement, la bulle est nettement démarquée sans érythème n'environnant ni généralisé et le signe de Nikolski est typiquement négatif (4).

Le traitement de l'ESA requiert une approche combinée, parfois avec un meilleur accompagnement en unité des grands brûlés ouvrant ainsi la possibilité de faire les soins locaux sous sédation. Un remplissage intraveineux est indispensable pour compenser les troubles de l'équilibre thermique et hydro-électrolytique suite aux décollements (2).

La plupart des *S. aureus* causant l'EAS étant sensibles à la méthycilline mais résistant à la pénicilline (5), l'oxacilline ou la flucloxacilline sont les antibiotiques de première ligne à administrer le plus rapidement possible pour une durée de 10 à 14 jours (12). La clarithromycine peut être utilisée en cas d'allergie à la pénicilline. Si l'état du patient ne s'améliore pas, il faut considérer que les toxines sont produites par un *S. aureus* méthycilline résistant et opter pour de la vancomycine (2). Dans notre cas, nous avons associé la flucloxacilline à la clindamycine. En effet, la clindamycine est un agent bactériostatique caractérisé par une excellente pénétration dans la peau et une capacité à inhiber la production des toxines bactériennes causant l'exfoliation (4,13,14). Une étude chez des enfants atteints d'EAS note cependant 86% de sensibilité à l'oxacilline et 52% de résistance à la clindamycine. Dès lors, les auteurs suggèrent d'utiliser la pénicilline du groupe M (flucloxacilline ou oxacilline) en association avec la clindamycine pour le traitement empirique initial à ajuster ultérieurement en fonction du résultat de l'antibiogramme (13). Ensuite, en fonction de la réponse au traitement, l'antibiothérapie peut être substituée par voie orale (4).

De plus, l'utilisation de lactulose et l'accélération subséquente du transit gastro-intestinal permettent au patient d'excréter les toxines plus rapidement et facilement via le tube digestif. En effet, l'immaturation rénale de l'enfant ne permet pas une excrétion urinaire efficace des toxines de *S. aureus* (10). Une étude rapporte ainsi des titres élevés d'anticorps anti-*S. aureus* dans le sérum de 57 patients atteints de constipation, qui ont été efficacement traités avec des laxatifs osmotiques (5). Dans ces conditions, il est impératif d'assurer un apport liquidien suffisant pour éviter la déshydratation (10).

Enfin, si aucune amélioration n'est constatée avec les antibiotiques, l'injection intraveineuse d'immunoglobulines pendant cinq jours (0.4 g/kg/jour) ou de plasma frais congelé d'un adulte (10 ml/kg) s'est déjà avérée être efficace chez des enfants atteints d'EAS. La théorie repose sur le fait que 91% des adultes de plus de 40 ans produisent des anticorps pouvant neutraliser les toxines exfoliantes des *S. aureus* responsables de l'EAS (2,5).

Si le traitement est bien mené, la guérison peut être obtenue rapidement. Dans notre cas, la prise en charge interdisciplinaire composée de pédiatres, de dermatologues, d'infectiologues et d'anesthésistes a permis une évolution favorable de la maladie sans complication, ni séquelle malgré l'importance de l'atteinte cutanée de départ.

CONCLUSION

Cet article souligne l'importance de la reconnaissance rapide des signes cliniques de l'EAS autorisant un diagnostic précoce et un traitement bien conduit permettant d'éviter des complications et d'assurer une guérison complète. La prise en charge thérapeutique associe la flucloxacilline et la clindamycine combinée à la prise d'un laxatif osmotique, un remplissage vasculaire et des soins locaux. Cependant, et en l'absence de consensus ou de guidelines précis, davantage d'études devront être réalisées pour prouver le bénéfice potentiel de l'association de la clindamycine, du movicol ou encore de l'utilisation de plasma frais congelé et des immunoglobulines.

RÉFÉRENCES

1. Mourad M, Dupin N, del Giudice P. *Dermatologie infectieuse*. Elsevier Masson, Paris, 2014.
2. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1418-23.
3. Haliou A, Malkin JE, Feuillade de Chauvin M, Patey O, Picard-Dahan C. *Dermatologie infectieuse*. Elsevier Masson, Paris, 1997.
4. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr*. 2018;14(2):116-20.
5. Meshram GG, Kaur N, Hura KS. Staphylococcal scalded skin syndrome: A pediatric dermatology case report. *SAGE open medical case reports*. 2018;6:1-3.
6. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Elsevier Masson, Paris, 2017, 6^{ème} Edition.
7. Hubiche T. Epidermolyse aigüe staphylococcique. *Thérapeutique dermatologique*. <http://www.therapeutique-dermatologique.org>
8. Roujeau JC. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. *Rev Praticien*. 2007;57:1165-70.
9. Libby E. *Dermatology in emergency care*. Elsevier Health Sciences, Londres 1997.
10. Aydin D, Alsbjorn B. Severe case of staphylococcal scalded skin syndrome in a 5-year-old child - case report. *Clin Case Rep*. 2016;4(4):416-9.
11. Grama A, Marginean OC, Melit LE, Georgescu AM. Staphylococcal scalded skin syndrome in child. A case report and a review from literature. *J Crit Care Med*. 2016;2(4):192-197.
12. Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier : syndrome de la peau ébouillantée staphylococcique. Belgique : SBIMC Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique ; 2017. 397 p. https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshosp_i_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf
13. Braunstein I, Wanat KA, Abuabara K, McGowan KL, Yan AC, Treat JR. Antibiotic sensitivity and resistance patterns in pediatric staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):305-8.
14. Haasnoot PJ, De Vries A. Staphylococcal scalded skin syndrome in a 4-year-old child: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):20-23.

Conflit d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

¹ Faculté de médecine, Université catholique de Louvain

² Service de Dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi, site IMTR, Loverval

³ Service de Dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi, site IMTR, Loverval

CORRESPONDANCE

Dr. MARYLOU LEFÈVRE

Hôpital Erasme

Médecine Interne

Route de Lennik 808

B-1070 Bruxelles

marylou.l@hotmail.com

SAVE
THE DATE
28 mars
2020

Réunion Annuelle du BWGA

Nouvelles recommandations en pathologie vasculaire

Le Groupe de Travail Belge d'Angiologie a le plaisir
de vous inviter à sa réunion annuelle :

8.15-9.00 **Accueil**

9.00-10.15 **Session plénière : Nouvelles recommandations en pathologie vasculaire**

- **Diabète**

Prof. C. De Block (UZ Antwerpen)

- **Ischémie critique/menaçante de membre inférieur**

Prof. P. Kolh (CHU Liège)

- **Embolie pulmonaire**

Prof. M. Delcroix (UZ Leuven)

10.15-10.45 **Pause**

10.45-12.45 **Workshops (40 minutes par workshop)**

Controverses dans :

- **Ischémie critique/menaçante de membre inférieur**

Prof. H. Van Damme (CHU Liège)

- **Diabète/pied diabétique**

Dr M. Rorive (CHU Liège)

- **Embolie pulmonaire**

Prof. A. Penaloza (UCL St Luc)

12.45-13.00 **Clôture (Dr M. Sprynger)**

13.00 **Lunch**

ADRESSE Van Der Valk Brussels Airport Hotel
Culliganlaan 4b - 1831 Diegem

DATE 28 mars 2020 - 09.00-13.00

FACULTÉ Experts Belges dans le domaine de l'artériopathie et
de la maladie thrombo-embolique veineuse

Merci de bien vouloir vous inscrire auprès de votre délégué Bayer ou par e-mail :
sylviane.boeckmans@bayer.com



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. ~~Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade.~~ Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.
Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

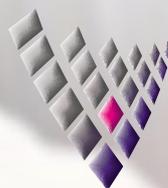
Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : Indications thérapeutiques : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec l'AAAS seul ou avec l'AAAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubrique « Contre-indications »). Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg, SCA. Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément de une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intrédu du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas par chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir rubrique « Indications thérapeutiques »). La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg** : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou**. La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise à 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : **Prévention des AVC et des embolies systémiques** : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg** : **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premiers semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du passage par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \leq 2,0. Lors des deux premiers jours de relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant sa dernière prise. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est \leq 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min). Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est \leq 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. Patients bénéficiant d'une cardioverdion : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverdion. Pour la cardioverdion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioverdion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverdion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioverdion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est pour usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérielles, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienelles ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaires (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, édoxaban, apixaban etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par l'AAAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (8097 patients)** : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3987 patients)** : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP de l'EP et prévention des récurrences (6790 patients)** : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients)** : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (10225 patients)** : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAAS ou de l'AAAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP (18244 patients)** : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements^a et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 8,6% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années^a. (^a Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ^b Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/100 ; peu fréquent \geq 1/1 000 ; très rare \geq 1/10 000 ; rare \geq 1/10 000 ; très rare \geq 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation^a : **Affections hémalogiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)^a, Thrombopénie (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent), Affections cardiaques : tachycardie (peu fréquent), Affections vasculaires : hypotension, hématomes (fréquent), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, hémoptysie (fréquent), Affections gastro-intestinales : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), écoulement gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^a, diarrhée, vomissements^a (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent), Affections hépatobiliaires : élévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation des γ -GT (peu fréquent), icterus, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare), Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent), urticaire (peu fréquent)), Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare), Affections musculo-squelettiques et systémiques : douleur des extrémités^a (fréquent), hémorragie (peu fréquent), hémorragie musculaire (rare), syndrome de compression des loges secondaires à un saignement (fréquence indéterminée), Affections du rein et des voies urinaires : hémorragie du tractus urétral (dont hématurie et hémorragie)^a, insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent), insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée), Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre^a, oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent), sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), oedème localisé^a (rare), Investigations : élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a (peu fréquent), Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie post-opératoire (dont postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^a (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). ^a Une approche sélective prédefinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicables. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous traitement. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles-Madou - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adverse.conducteurs@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 80 85 / Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Site internet : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045, Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/203, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048, Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/204, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu PP-XAR-BE-0308-12019121



Xarelto[®]
rivaroxaban



Pour vous et pour votre patient FA* diabétique
**la survie est l'objectif
le plus important**



Mortalité
RRR
-20%
1,2

Les patients diabétiques de type 2 peuvent espérer plus après la metformine

FlexTouch® 0,25 mg € 102,18
 FlexTouch® 0,5 mg € 102,18
 FlexTouch® 1 mg € 102,18

Maintenant
remboursé
avec metformine
ET en combinaison
avec l'insuline*

NOUVEAU OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE
SUPÉRIEUR^{1,2,4†}**

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8%
avec Ozempic® 1 mg
vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg²



**UNE PERTE DE POIDS
SUPÉRIEURE
ET DURABLE^{1,4†,‡}**

Plus du double de perte
de poids vs Trulicity®²



**BÉNÉFICES CV
PROUVÉS^{1,3*}**

Réduction du risque CV de 26 %^{1,3**}
(Critère composite primaire :
mortalité CV,
IM non fatal ou AVC non fatal)

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nobelux@novonordisk.com

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

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent)]. Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide ; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

Références : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Octobre 2018. 2. Pratley RE, Arora VR, Lingvay I, et al. Sémaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Sémaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844. 4. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Sémaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3) : A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral ; CV = cardiovasculaire ; IM = infarctus du myocarde. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, anti-hypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on July 2019 : chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous un minimum de la metformine.



Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark
 Système national de déclaration des effets indésirables
 Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
 Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

BE190ZM00041 - MAI 2019

