

**MARS-AVRIL 2020**

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



**Louvain  
médical**

**Éditorial: pandémie**  
**Traitement du diabétique de type 2**  
**Soins de santé: intelligence artificielle**  
**Maladie de Gaucher**  
**Troubles génito-sexuels après AVC**  
**Cas cliniques**  
**Ama Contacts 114**

**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

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 V, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia 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 Hypoglycaemia 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

# TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION\*

## GET HbA<sub>1c</sub> DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA<sub>1c</sub><sup>2,3</sup>
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100<sup>4</sup>
- Flexible dosing time from day-to-day when needed<sup>1\*</sup>



For patients with T1D and T2D<sup>1</sup>

For patients with T1D and T2D<sup>1</sup>

**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 V, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia 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 Hypoglycaemia 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 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> 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](mailto: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](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

MARS-AVRIL 2020

## ÉDITORIAL

### Louvain Médical à l'heure du confinement et de la pandémie

Cedric Hermans ..... 155

## ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

### L'hyperglycémie du diabétique de type 2 : synthèse des nouvelles recommandations de traitement

Martin Buysschaert ..... 156

## MÉDECINE ET SOCIÉTÉ

### Un nouveau système de soins s'impose !

Philippe A. Coucke ..... 161

## MALADIES RARES

### Maladie de Gaucher de type 1: enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Déborah Costard, Cédric Hermans ..... 167

## MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

### Troubles génito-sexuels après un accident vasculaire cérébral : état des lieux

Morgane Chalou, Irina Tacu, Agnieszka Gierasimowicz-Fontana,  
Marie-Dominique Gazagnes, Eric Durand ..... 178

# SOMMAIRE

MARS-AVRIL 2020

## CAS CLINIQUES

**La maladie systémique à IgG4, une cause rare de pancréatite aigüe sévère**  
Rhita Bennis, Tatiana Roy, Yves Nang Atto, Michel Ides Colin ..... 185

**Piège de la médecine diagnostique :  
une cause rare d'ulcères des membres inférieurs**  
Eva Larrañaga, Jean-Baptiste Nicolas, Julian Muguerra ..... 192

**Locked-in-syndrome en pédiatrie**  
Laura Wulleman, Magali De Roy, Sybille Andries, Christine Bonnier, Leslie Danvoye  
..... 199

## IN MEMORIAM

**Professeur André Charlier**  
Julian Donckier, Frédéric Houssiau ..... 205

**AMA CONTACTS 114** ..... 206



**FONDATION SAINT-LUC**  
Cliniques universitaires SAINT-LUC | UCL Bruxelles

La Fondation Saint-Luc a lancé **la campagne de levée de fonds #CLAPANDACT** pour les Cliniques universitaires Saint-Luc en partenariat avec 4 autres hôpitaux académiques, et 2 de leurs hôpitaux affiliés en réseau.

## **Transformez vos applaudissements de 20 heures en dons**

Aidez-les à surmonter les conséquences de la crise du Covid-19 et à poursuivre leurs missions de recherche, de formation et d'innovation.



# **#CLAPANDACT**

**Vous aussi vous pouvez agir!**

Rendez-vous sur [www.clapandact.be](http://www.clapandact.be) pour suivre le mouvement ou faire un don.

Des artistes et personnalités comme le **Chocolatier Pierre Marcolini** ont déjà apporté leur soutien à l'action.

Rejoignez #CLAPANDACT sur les réseaux sociaux.



## L'HYPERGLYCÉMIE DU DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

Martin Buyschaert

*Louvain Med 2020 mars-avril; 139 (03-04): 156-160*

L'article a pour but de décrire et de discuter les recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 publiées en 2020 par les Associations américaine (ADA) et européenne (EASD) de diabétologie. À côté des mesures hygiéno-diététiques, la metformine reste le médicament de première ligne. Au stade de la bithérapie, le choix du second médicament est conditionné par le passé cardiovasculaire ou rénal du malade. Les médicaments à bénéfice de cardio-et néphroprotection occupent désormais une place privilégiée en particulier en prévention secondaire. Ces recommandations définissent une prise en charge structurée qui doit être adaptée pour chaque pays en fonction des règles internes.

## UN NOUVEAU SYSTÈME DE SOINS S'IMPOSE !

Philippe A. Coucke

*Louvain Med 2020 mars-avril; 139 (03-04): 161-166*

Notre système de soins n'est plus durable, même à court terme. Un nouvel écosystème doit impérativement remplacer l'existant. Les mots clés de ce nouvel écosystème sont : internet des objets, big data, intelligence artificielle, cloud et blockchain. Dans un tel système, le patient devient connecté et génère une énorme quantité de données. Seule l'intelligence artificielle permet d'en extraire l'information utile qui nous servira à affiner le diagnostic et à faire des choix de traitement pertinent et personnalisé.

La démographie nous oblige à connecter les patients et à délocaliser les soins, tant au niveau de la première ligne qu'au niveau des soins spécialisés. La connexion permet un flux de données caractérisé par la vitesse d'acquisition, le volume, la variabilité et il nous incombe d'en assurer la véracité pour ne pas biaiser l'intelligence artificielle. La robotisation s'impose partout, y compris dans le monde des soins. Faisons le pari qu'elle permette un retour vers les vraies valeurs des métiers liés aux soins comme la communication, le travail en équipe et l'empathie.

## MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 1: ENJEUX DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Déborah Costard, Cédric Hermans

*Louvain Med 2020 mars-avril; 139 (03-04): 167-177*

La maladie de Gaucher est la conséquence d'un déficit d'un enzyme lysosomal, la glucocérébrosidase, qui entraîne l'accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, dans les macrophages. L'atteinte osseuse, une (hépatosplénomégalie), des troubles de diathèse hémorragique, une thrombopénie, une majoration de la ferritine, des anomalies des immunoglobulines (gammopathie monoclonale ou hypergammaglobulinémie) sont autant de signes cliniques ou biologiques qui doivent faire évoquer le diagnostic de maladie de Gaucher. La forme de type 1, la plus fréquente, est responsable d'une atteinte viscérale alors que les formes de type 2 et 3 sont responsables de troubles neurologiques. Le diagnostic, facilité par des algorithmes, repose sur la confirmation d'un déficit enzymatique et la recherche de la mutation causale. Le traitement fait appel à l'administration intraveineuse de l'enzyme déficitaire (imiglucérase, vélaglucérase, taliglucérase) ou au recours à des molécules orales qui inhibent la biosynthèse du glucosylcéramide (miglustat ou eliglustat).

## TROUBLES GÉNITO-SEXUELS APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL : ÉTAT DES LIEUX

Morgane Chalon, Irina Tacu, Agnieszka Gierasimowicz-Fontana,  
Marie-Dominique Gazagnes, Eric Durand

*Louvain Med* 2020 mars-avril; 139 (03-04): 178-184

La sexualité et l'intimité font partie des multiples facettes essentielles à la qualité de vie des adultes. La dysfonction sexuelle est l'une des complications d'un accident vasculaire cérébral (AVC) la plus sous-estimée et la plus sous-évaluée. Elle est souvent tue par les patients et très peu, voire pas du tout abordée par les professionnels de la santé. La cause de la dysfonction sexuelle après un accident vasculaire cérébral est d'origine multifactorielle, impliquant des facteurs anatomiques, des facteurs physiques, psychologiques et culturels. Le retour à une sexualité fait partie des objectifs de récupération après un AVC. Le diagnostic de la dysfonction sexuelle et son traitement doivent faire partie de la rééducation et la réadaptation après un AVC. Dans cette revue narrative, nous analysons la littérature concernant la sexualité de patients ayant été victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Nous abordons également l'attitude des professionnels de la santé vis-à-vis de la sexualité au sein de cette population. Les articles pertinents ont été identifiés en utilisant la base de données Pubmed avec l'aide des mots clés tels que « stroke », « sexuality », « stroke rehabilitation », « sexuality after stroke », ainsi que leurs combinaisons. Nous présentons ici les résultats de cette recherche bibliographique concernant la sexualité des patients après un AVC, les facteurs de risque influençant la sexualité et les pistes existantes de réadaptation sexuelle disponibles.

## LA MALADIE SYSTÉMIQUE À IgG4, UNE CAUSE RARE DE PANCRÉATITE AIGÛE SÉVÈRE

Rhita Bennis, Tatiana Roy, Yves Nang Atto, Michel Ides Colin

*Louvain Med* 2020 mars-avril; 139 (03-04): 185-191

Les pancréatites auto-immunes (PAI) restent peu connues et font partie du diagnostic différentiel des pancréatites aiguës non alcooliques-non biliaires. Les faisceaux d'arguments en faveur du diagnostic de PAI de type 1 sont le profil clinique type (âge masculin, âge entre 50 et 70 ans), l'image radiologique (pancréas en saucisse œdématisé), l'élévation des IgG4 sérique au-delà du seuil de 135 mg/dl, les critères histologiques et la corticosensibilité de l'affection. La PAI de type 1 fait partie de la maladie systémique à IgG4, dont les trois atteintes les plus fréquentes sont les adénopathies, les pancréatites et les néphrites tubulo-interstitielles. L'évolution est le plus souvent favorable suite au traitement par corticoïdes. Le suivi est nécessaire au vu du risque de rechute. Le but de cet article, illustré par une vignette clinique, est de mettre en évidence les éléments majeurs orientant vers le diagnostic de la PAI de type 1 et sa prise en charge.

## PIÈGE DE LA MÉDECINE DIAGNOSTIQUE : UNE CAUSE RARE D'ULCÈRES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Eva Larrañaga, Jean-Baptiste Nicolas, Julian Mugerza

*Louvain Med* 2020 mars-avril; 139 (03-04): 192-198

La calciphylaxie, ou artériopathie calcifiante est un syndrome rare et complexe, se manifestant par une micro-angiopathie occlusive dans le tissu adipeux sous-cutané, entraînant des lésions cutanées ischémiques nécrosantes très douloureuses. Le pronostic est mauvais et le taux de mortalité important. Ce syndrome atteint majoritairement des patients souffrant d'insuffisance rénale, mais peut parfois, de manière encore plus exceptionnelle, se développer chez des patients avec une fonction rénale normale. La physiopathologie ne semble pas être liée aux calcifications vasculaires rencontrées fréquemment dans la population générale. Il n'y a pas, à ce jour, de recommandations claires concernant l'attitude thérapeutique, mais des études récentes ont permis d'élucider certains aspects physiopathologiques qui pourraient augurer de thérapies prometteuses. À travers une vignette clinique, nous abordons la difficulté diagnostique d'un tel syndrome, les mécanismes physiopathologiques impliqués et les démarches diagnostiques et thérapeutiques à envisager.

## LOCKED-IN-SYNDROME EN PÉDIATRIE

Laura Wulleman, Magali De Roy, Sybille Andries, Christine Bonnier, Leslie Danvoye

*Louvain Med* 2020 mars-avril; 139 (03-04): 199-204

Le locked-in-syndrome (LIS) est une pathologie neurologique rare, en particulier dans la population pédiatrique, et se définit par cinq critères cliniques: (1) persistance de l'ouverture des yeux et présence de mouvements oculaires verticaux; (2) fonctions corticales supérieures préservées; (3) aphonie ou hypophonie sévère; (4) tétraplégie ou tétraparésie; (5) mode de communication initial consistant en des mouvements oculaires verticaux ou clignements des paupières. Le LIS doit faire partie des diagnostics différentiels d'état végétatif ou de coma supposé. L'étiologie la plus fréquente est l'accident vasculaire cérébral (AVC), avec atteinte du tronc cérébral, secondaire à une thrombose de l'artère vertébro-basilaire. Nous décrivons ici un cas clinique pédiatrique de cette pathologie, représentant à la fois un challenge en termes de diagnostic, mais également en termes de prise en charge.

Dans ce contexte, nous abordons également la mise au point étiologique de l'AVC ischémique pédiatrique, problématique à facteurs de risque multiples, avec une attention particulière en ce qui concerne la vasculopathie post-varicelle et sa prise en charge thérapeutique.

## Louvain Médical à l'heure du confinement et de la pandémie



L'enthousiasme dont je témoignais dans le numéro « Innovations » de février 2020 et qui devait marquer le début d'une année 2020 pleine de promesses n'est plus de mise.

À la place, préoccupations et craintes, sentiment d'impuissance, profonde tristesse et empathie. En cause, la pandémie du COVID-19, qui depuis fin de l'année dernière prenait de l'ampleur en Asie et se rapprochait insidieusement avant de frapper l'Europe en Mars 2020.

Que représente un numéro du Louvain Médical alors que l'humanité toute entière est confrontée à un défi inédit ? La question est légitime tandis que des milliers de personnes sont hospitalisées, nécessitent une assistance ventilatoire, luttent au quotidien pour rester en vie, que les systèmes de santé se mobilisent comme rarement, que les populations toutes entières sont contraintes au confinement pour tenter d'enrayer la progression du virus.

Après une brève interruption éditoriale, dont le numéro de mars 2020 aura fait les frais, il nous a semblé utile et important de maintenir les activités du Louvain Médical.

Certes les sujets abordés dans cette édition du printemps 2020 sont probablement bien loin de la réalité quotidienne et des préoccupations de toutes celles et ceux qui affrontent la crise au premier plan ou en subissent les multiples conséquences.

Le contenu de ce numéro du Louvain Médical serait toutefois l'occasion d'échapper un instant à l'omni-présence sur la scène scientifique du COVID-19.

Le Louvain Médical ne doit-il pas donner priorité à la crise ? La réponse est sans conteste oui. Plutôt que d'aborder des sujets dans la précipitation et peut-être superficiellement, le Louvain Médical a préféré se donner le temps nécessaire à la réflexion, à la quête d'expertise et surtout à la multidisciplinarité.

L'appel de la rédaction lancé il y a quelques jours aux multiples spécialistes des Cliniques, de la Faculté et d'autres horizons de contribuer activement à un numéro spécial du Louvain Médical a rapidement reçu de multiples réponses positives et enthousiastes.

J'ai donc la ferme intention de revenir vers vous rapidement avec une édition spéciale qui, quelle que soit votre expertise ou quel que soit votre domaine d'intérêt au quotidien, répondra à vos attentes.

Au nom du comité éditorial, je vous souhaite au cours des prochaines semaines de pouvoir valoriser au mieux vos compétences professionnelles et vos qualités humaines et puiser le courage nécessaire pour affronter ces épreuves difficiles.

Pr. Cédric Hermans  
Rédacteur en Chef du Louvain Médical

Louvain  
médical

MAI-JUIN 2020

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

NUMÉRO SPÉCIAL

Diabète  
cardiologie  
Diagnostic  
ORL  
Economie  
Société  
Soins-Intensifs  
Pneumologie  
Grossesse  
Traitements  
Epidémiologie  
Ethique  
Hygiène hospitalière  
Dermatologie  
Médecine générale  
Gériatrie  
Virologie  
Néphrologie  
Pays émergents  
Oncologie  
Hématologie  
Anesthésie  
Néonatalogie  
Neurologie  
Coagulation  
Economie  
Santé mentale  
Hématologie  
Anesthésie  
Néonatalogie

Pour mieux cerner les aspects médicaux, sociétaux, éthiques, économiques, l'édition de mai-juin 2020 du Louvain Médical évaluera, à travers les contributions de nombreux experts, les multiples impacts de la pandémie

# L'hyperglycémie du diabétique de type 2 : synthèse des nouvelles recommandations de traitement

Martin Buyschaert

## Hyperglycemia in type 2 diabetes: a synthesis of the new therapeutic recommendations

This paper sought to describe and discuss the new guidelines for the treatment of hyperglycemia in patients with Type 2 diabetes, published in 2020 by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Besides lifestyle measures, metformin remains the first-line treatment. Additional antihyperglycemic agents are now selected depending of a past history of cardiovascular or renal diseases. Antidiabetic agents with proven cardiac and renal protection should be privileged, particularly in secondary prevention. These recommendations define a structured strategy, which must be implemented in each country, according to internal rules.

### KEY WORDS

Treatment, hyperglycemia, ADA-EASD, cardiovascular complications, nephropathy

### Que nous apporte cet article ?

L'article discute les nouvelles recommandations de traitement du diabète de type 2 publiées en 2020

### What does this article bring up for us?

This article discusses the new therapeutic guidelines of hyperglycemia in type 2 diabetes published in 2020.

L'article a pour but de décrire et de discuter les recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 publiées en 2020 par les Associations américaine (ADA) et européenne (EASD) de diabétologie. À côté des mesures hygiéno-diététiques, la metformine reste le médicament de première ligne. Au stade de la bithérapie, le choix du second médicament est conditionné par le passé cardiovasculaire ou rénal du malade. Les médicaments à bénéfice de cardio-et néphroprotection occupent désormais une place privilégiée en particulier en prévention secondaire. Ces recommandations définissent une prise en charge structurée qui doit être adaptée pour chaque pays en fonction des règles internes.

## INTRODUCTION

Le traitement de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 (non insulino-dépendant) est aujourd'hui très codifié. Il repose principalement sur les recommandations de bonne pratique proposées annuellement par les Sociétés savantes de diabétologie aux États-Unis (*American Diabetes Association ; ADA*) et en Europe (*European Association for the Study of Diabetes ; EASD*). Les recommandations 2020 publiées dans la revue *Diabetes Care* actualisent et modifient celles de 2018-2019, sachant aujourd'hui le bon niveau de preuves de cardio- et néphroprotection rapportées pour les agonistes des récepteurs GLP-1 (GLP-1 RA pour *Glucagon-like-Peptide-1 Receptor Agonists*) et les inhibiteurs des transporteurs de glucose (gliflozines ou SGLT-2i pour *Sodium Glucose Co-transporter-2 inhibitors*) (1-3).

Le but de cet article est de proposer une synthèse de ces prises de position et ainsi de définir une stratégie thérapeutique moderne du diabète de type 2.

## AVANT LES MÉDICAMENTS...

Précédant l'approche pharmacologique, l'ADA et l'EASD sacralisent le principe d'une personnalisation des objectifs d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) en fonction de l'état clinique du patient (1). En d'autres termes, la cible glycémique ne doit pas être identique chez un « jeune patient » diabétique de type 2 et chez un malade plus âgé, atteint de complications dégénératives, en particulier cardiovasculaires, amplifiant les risques d'hyperglycémie.

Habituellement, l'objectif reste néanmoins une HbA1c de  $\leq 7\%$ . Par-delà, les recommandations font état de l'importance d'une décision médicale partagée favorisant, entre autres, la compliance (l'adhérence) au traitement. La place essentielle des règles alimentaires (*a priori* un régime hypocalorique) et de l'activité physique régulière est aussi soulignée par les experts. Ces mesures constitueront d'ailleurs le « fil rouge » tout au long du parcours thérapeutique du diabétique de type 2 (1,2).

## LE TEMPS DE LA MONOTHÉRAPIE

Le traitement pharmacologique de première ligne reste, en 2020, la metformine. Il concerne tous les patients diabétiques de type 2, sauf s'il y a contre-indication à sa prescription. Cette position privilégiée du biguanide est d'abord liée à son efficacité (réduction d'HbA1c de l'ordre de 1.5%). La metformine réduit principalement la production hépatique du glucose responsable, entre autres, du phénomène de l'aube et des dérives glycémiques qu'il amène. Plusieurs bénéfices extraglycémiques ont été rapportés, en particulier cardiovasculaires dans l'essai UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), ou oncologiques, avec potentiellement un effet « anti-cancer » suggéré par certains travaux (4,5). Enfin, le faible coût de la metformine est aussi, sur le plan sociétal, un argument retenu par les experts. Ses effets secondaires et limitations doivent évidemment être intégrés dans la décision thérapeutique personnalisée (4).

## LE TEMPS DE LA BITHÉRAPIE

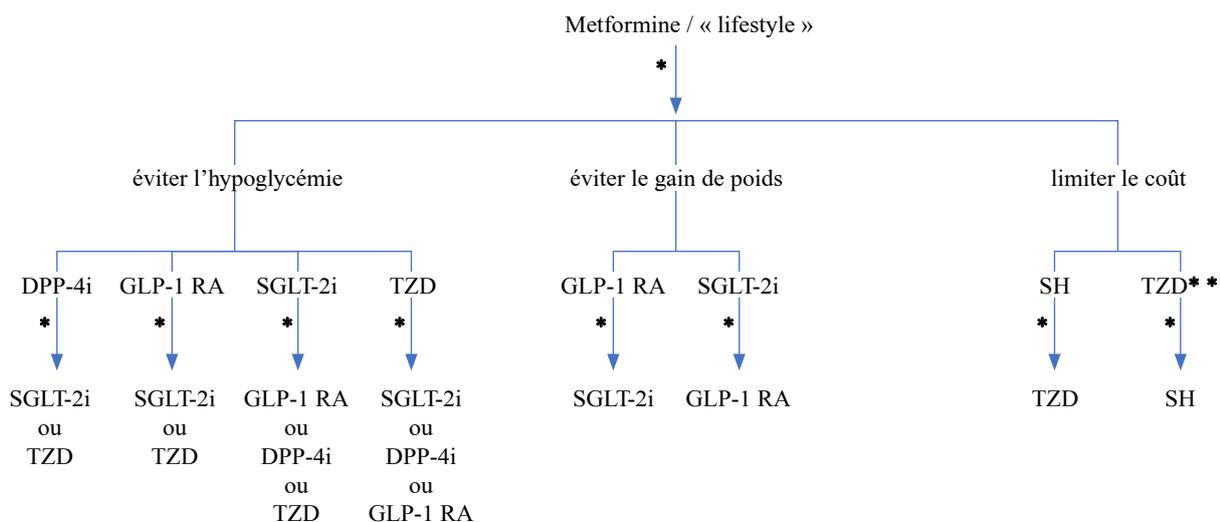
Le diabète de type 2 est une maladie évolutive marquée par un déclin progressif de la fonction des cellules B, une insulinopénie et, en parallèle, une augmentation des glycémies. C'est à ce stade, dans une approche conventionnelle, qu'est habituellement renforcée par l'ajout d'un second médicament hypoglycémiant une monothérapie par metformine (6).

Les recommandations ADA-EASD 2020 nuancent et modifient cette stratégie, en particulier chez les sujets aux antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire) et/ou rénaux, qu'il convient donc d'identifier en priorité. Ce sont eux, en effet, dans l'exorde des experts, qui seront les premiers bénéficiaires des nouvelles classes de médicaments hypoglycémiant cardio- et néphroprotecteurs.

En l'absence d'antécédents cardiovasculaires et/ou rénaux, le choix de l'agent hypoglycémiant à rajouter à la metformine se fera en fonction du contexte clinique, des caractéristiques du médicament, y compris ses effets secondaires (hypoglycémies ; gain pondéral) et contre-indications (par exemple insuffisance rénale) et du « colloque singulier » avec le malade. La palette, dans cette situation, est très étendue : sulfamides hypoglycémiant (SH), glitazones (TZD), dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibiteurs, SGLT-2i, GLP-1 RA et insuline basale, en sachant que la réduction d'HbA1c, avec chacune de ces classes thérapeutiques, varie en général de 0.7 à 1.0% (sauf pour l'insuline où elle peut être plus importante).

En pratique, le choix thérapeutique doit être guidé en fonction d'un objectif « de terrain », soit (a) une réduction du risque d'hypoglycémie (sont alors

Figure 1. Stratégie thérapeutique<sup>+</sup> chez le patient diabétique de type 2 sans antécédents cardiovasculaires ou rénaux



<sup>+</sup>tenir compte des contre-indications et/ou intolérance ; \*si objectif HbA1c non atteint et ajout d'un médicament ; \*\* en Belgique, le coût TZD est supérieur à celui des SH : pioglitazone [Actos®] 15-30 mg : 24.2-34.5 €, 28 comprimés vs. par exemple gliclazide [Unidiamicron®] 60 mg ou glimepiride : [Amarylle®] 2-4 mg : 7.6-10.7 €, 30 comprimés (Répertoire des Médicaments, 2019)

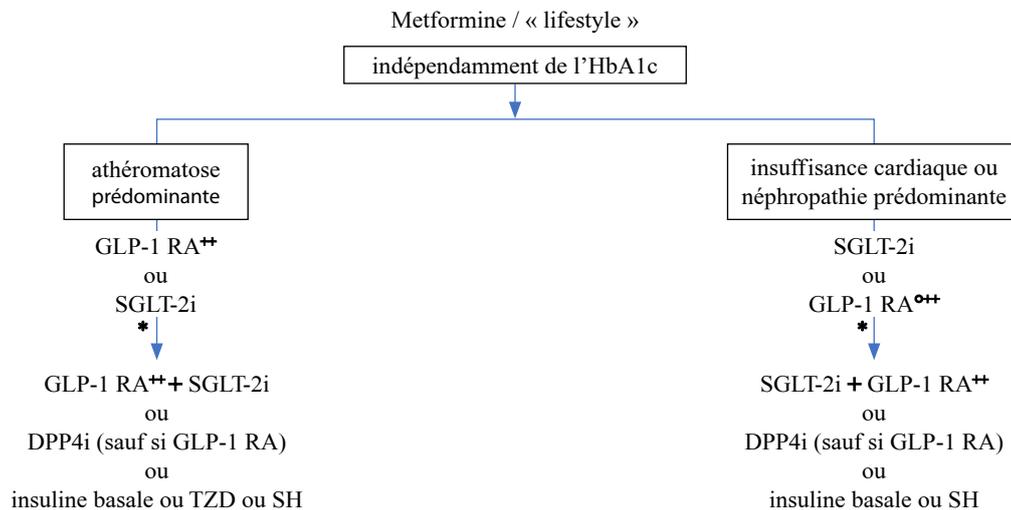
privilegiés DPP-4i, glitazones, SGLT-2i et GLP-1 RA), soit (b) une perte de poids (SGLT-2i et GLP-1 RA) soit (c) une dimension économique et le coût (ou la disponibilité) du médicament (sont alors mentionnés les sulfamides hypoglycémiantes et les glitazones) (Figure 1). La même stratégie se décline en cas de recours à une trithérapie. Dans l'arbre décisionnel ADA-EASD, les sulfamides hypoglycémiantes (uniquement de seconde génération) et l'insuline basale se retrouvent en aval de la cascade thérapeutique, dès lors que sont considérés les objectifs de réduction du risque d'hypoglycémie et/ou de gain de poids.

En présence d'antécédents cardiovasculaires avérés (de type athéromatose ou insuffisance cardiaque) ou d'un passé rénal, la démarche thérapeutique proposée par l'ADA-EASD se singularise par rapport à l'approche traditionnelle. La prescription d'un GLP-1 RA et/ou d'un SGLT-2i doit en effet être privilégiée, en ajout à la metformine, indépendamment du taux d'HbA1c. Le choix du

principalement démontrée pour les GLP-1 RA par le liraglutide (Victoza®), le semaglutide (Ozempic®) et le dulaglutide (Trulicity®) (7-9) et pour les SGLT-2i, par l'empagliflozine (Jardiance®) et la canagliflozine (Invokana®). S'agissant de la dapagliflozine (Forxiga®), dans l'étude DECLARE-TIMI 58 qui incluait une majorité de patients en prévention primaire (59.4%), le bénéfice l'était sur un objectif primaire composite d'hospitalisation pour décompensation cardiaque ou décès cardiovasculaire. (10-13).

Lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une insuffisance cardiaque (en particulier si la fraction d'éjection < 45%) ou d'une néphropathie (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ou albuminurie), le premier choix sera un SGLT-2i (empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine) ou, en cas de contre-indication ou effets secondaires, un GLP-1 RA à bénéfice cardiovasculaire (14-22) (Figure 2). Il est intéressant de mentionner que le bénéfice de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque a été

**Figure 2. Stratégie thérapeutique<sup>+</sup> chez le patient diabétique de type 2 avec antécédents cardiovasculaires ou rénaux ou en présence d'indicateurs de haut risque**



<sup>+</sup> tenir compte des contre-indications et/ou intolérance

<sup>\*</sup> si objectif glycémique non atteint et ajout d'un médicament; <sup>°</sup> si SGLT-2i non toléré ou contre-indiqué; <sup>++</sup> GLP-1 RA avec cardioprotection démontrée

traitement « antidiabétique » ne repose donc plus sur l'HbA1c mais sur l'état cardiovasculaire et/ou rénal du patient. En pratique, lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une maladie athéromateuse (prévention cardiovasculaire secondaire classique, mais aussi présence d'un indicateur de haut risque cardiovasculaire, c'est-à-dire > 55 ans avec, à l'imagerie, une lésion athéromateuse sténosante > 50% sur un tronc coronaire, carotidien ou sur une artère des membres inférieurs ou s'il y a hypertrophie ventriculaire gauche), l'ADA-EASD recommande d'associer à la metformine un GLP-1 RA ou un SGLT-2i (si la filtration glomérulaire (eGFR) l'autorise) dont le bénéfice cardiovasculaire a été établi (Figure 2). Cette cardioprotection a été

retrouvé chez des sujets non diabétiques dans l'étude DAPA-HF (21). Une stratégie identique est proposée en cas de trithérapie avec, en aval, en cas de contre-indications ou intolérance, un DPP-4i (sauf si un GLP-1 RA est déjà prescrit), une insuline basale ou un sulfamide hypoglycémiant. La saxagliptine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance cardiaque qui exclut la prescription d'une glitazone.

L'ensemble de ces propositions, en prévention primaire ou secondaire, est basé sur les résultats récents des grandes études interventionnelles (CVOT pour *Cardiovascular Outcome Trials*) (7-21). Elles ont fait l'objet d'une revue récente dans Louvain Med (23).

## LE TEMPS DE L'INSULINOREQUÉRANCE

Ce que les recommandations mentionnent, c'est que, chez la majorité des diabétiques de type 2, les GLP-1 RA doivent être administrés préalablement à toute insulinothérapie, sachant leurs avantages, en particulier l'absence d'hypoglycémies et la perte (vs. le gain) de poids. Font exception des malades diabétiques de type 2 symptomatiques, avec un HbA1c > 10% et/ou une glycémie >300 mg/dl ou des patients chez qui un diagnostic de diabète de type 1 est plausible. Cela étant, si l'objectif glycémique n'est pas atteint par un GLP-1 RA, une insulinothérapie « réfléchie » s'impose. Il s'agit, dans un premier temps, d'une injection « bedtime » d'une insuline basale NPH ou analogue lent (première ou deuxième génération), qui peut d'ailleurs être combiné à un GLP-1 RA (iDeglira [Xultophy®] ou iGlarLix [Suliqua®], ou à une injection hebdomadaire d'un GLP-1 RA à effet retard comme le dulaglutide, le semaglutide ou l'exenatide (Bydureon®).

L'évolution clinique habituelle nécessitera cependant le plus souvent une intensification avec d'abord l'ajout à l'insuline basale d'une insuline (ultra) rapide au repas principal (schéma basal +), puis d'une insuline prandiale à chaque repas (schéma basal-bolus). Une alternative est l'injection avant le petit-déjeuner et le repas du soir d'une insuline prémélangée (30/70 ; 25/75 ; 50/50). Quoi qu'il en soit, l'option du schéma à privilégier doit être personnalisée et la titration de la (des) dose(s) guidée par l'autocontrôle glycémique.

## CONCLUSION

Edictées par des Sociétés emblématiques de diabétologie, ces recommandations se veulent des balises de bonne pratique dans la prise en charge quotidienne du patient diabétique de type 2. L'objectif à terme est une réduction des complications micro- et macroangiopathiques.

D'autres guidelines ont été publiées au cours des

derniers mois. Celles de la Société Francophone du Diabète (SFD) sont globalement en phase avec l'ADA-EASD (24). Celles de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), rédigées majoritairement par des cardiologues, ont une approche quelque peu différente : elles gomment l'utilisation de metformine en première ligne chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués qui ont déjà un antécédent cardiovasculaire et proposent d'initier d'emblée chez eux, en monothérapie, un traitement par GLP-1 RA ou SGLT-2i (25). La pertinence théorique des recommandations ADA-EASD fait néanmoins aujourd'hui le quasi consensus parmi les diabétologues. Leur application pratique sur le terrain reste cependant conditionnée à des règlements internes propres à chaque pays.

En Belgique, DPP-4i, SGLT-2i et GLP-1 RA sont autorisés et remboursés par les organismes assureurs dès la bithérapie, en association avec la metformine. Néanmoins le taux d'HbA1c à la première prescription de DPP-4i ou SGLT-2i doit se situer entre 7.0 et 9.0%. Quant aux GLP-1 RA, ils sont réservés aux patients dont l'index de poids corporel est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, à condition que l'HbA1c soit supérieure à 7.5%. Il est légitime d'anticiper que ces critères seront encore modifiés en fonction des données de la littérature.

Bref, par-delà certaines limitations administratives, les recommandations 2020 de l'ADA-EASD permettent aux cliniciens, dans le cadre d'une approche personnalisée, une démarche thérapeutique rationnelle, avec l'objectif d'une maîtrise glycémique et d'un meilleur contrôle des complications macrovasculaires et de la néphropathie. Elles sont donc une avancée essentielle au service des patients. Il est néanmoins probable que ces règles thérapeutiques soient encore adaptées dans les prochains mois sur base des résultats d'études très récentes ou d'essais en cours, tant dans le champ cardiovasculaire, y compris en prévention primaire, que rénal.

## RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, *et al*. 2019 Update to: 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*. 2020 Feb;43(2):487-493.
3. 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;41:2669-701.
4. Buysschaert 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. *Med Mal Metab* 2016; 10:151-154.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
6. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4<sup>e</sup> Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
7. 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.

8. Marso SP, Bain SC, Consoli 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.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
10. 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.
11. 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.
12. 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.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
13. 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.
14. 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.
15. 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; Jul 13;394(10193):131-138.
16. 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.
17. Mosenson 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.
18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al.*; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
19. Buysschaert M. La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro – cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2. *Synopsis de l'étude CREDENCE.* *Louvain Med.* 2019; 139 (5): 255-260.
20. 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.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
22. Buysschaert M, Preumont V, Buysschaert B. Médicaments hypoglycémisants dans le diabète de type 2 et néphroprotection : un nouvel axe thérapeutique ? *Med Mal Metab* 2020 ;14 :77-84.
23. Buysschaert M, Buysschaert B, Paris I, Medina J.L., Bergman M, Preumont V. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : de leur sécurité/ bénéfice cardiovasculaire à la néphroprotection. *Louvain Med* 2020; 139 (01): 2-10.
24. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, *et al.* ; pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Med Mal Metab* 2019; 13:711-732.
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323.

## CORRESPONDANCE

Pr. (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition (Pr D. Maiter)  
Avenue Hippocrate  
B-1200 Bruxelles

# JARDIANCE® LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour vos patients  
diabétiques de type 2<sup>1</sup>

**-38%**  
RRR Mortalité CV  $p < 0,001^{2,3,*}$

**-35%**  
RRR Hospitalisations  
pour IC  $p = 0,002^{2,3,*}$

**-39%**  
RRR Évènements  
rénaux  $p < 0,001^{3,4,*}$



	Prix public <sup>9</sup>
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	49.64 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	147.02 €

Remboursement en Cat A  
\$ www.inami.be / www.riziv.be

▼ **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Jardiance 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 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 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique **Effets Indésirables**). **Populations particulières Insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr (clearance estimée de la créatinine)  $\geq 60$  ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $< 60$  ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Cependant, il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDESIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine sous seule dose en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ou très rare ( $< 1/10.000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation. Classe de système d'organe : Infections et infestations : Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales, infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosépsis), fréquence indéterminée : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) • Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypovolémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline), Fréquent : Soif, Rare : Acidocétose diabétique • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Prurit (généralisé), Rash, Peu fréquent : Urticaire, fréquence indéterminée : Angio-œdème • Affections vasculaires : Peu fréquent : Hypovolémie • Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Augmentation des mictions, Peu fréquent : Dysurie • Investigations : Fréquent : Augmentation des lipides sériques, Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire, Augmentation de l'hémato-crite\* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 % \* Les variations moyennes de l'hémato-crite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hémato-crite sont redevenues proches des valeurs de départ

après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. \* Voir rubrique 4.4 du RCP **Description de certains effets indésirables Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure** (événements nécessitant une assistance) Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 0 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (compréant les termes pré-définis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine ( $< 1$ ). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %) et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. Intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (compréant les termes pré-définis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **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: patientinfo@lagg-afmps.be - Luxembourg: - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg pharmacovigilance@ms.stat.lu - Tél: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/008 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019 Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

PC-BE-100703 - 01/2020



1. RCP Jardiance®, dernière version disponible 2. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128 3. Wanner C et al. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34 \* Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. \* Critère secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Relatif • CV : Cardiovasculaire - IC : Insuffisance cardiaque



# Un nouveau système de soins s'impose !

Philippe A. Coucke

## A new health care system is needed!

Our health care system is not sustainable anymore. A new ecosystem is absolutely mandatory. The key elements of this new system are as follows: Internet of Things (IoT), big data, artificial intelligence, as well as cloud and blockchain. In such a system, patients become connected "objects" within the IoT and, hence, produce a real continuous tsunami of data. To transform this enormous amount of data in useful information, we need artificial intelligence. This will allow for the evolution towards refined and personalized diagnostics and treatment decisions.

Worldwide demographics are at the origin of the shift towards connected health care and "offshoring", both for primary and specialized care. The connection of patient results within a continuous data flux characterized by big volumes, variability and velocity. In order not to bias artificial intelligence, we must ensure data veracity. Automation becomes mandatory in all sectors of human activity, inclusive health care. This will likely be a perfect opportunity to come back to the real values in health care: communication, teamwork, and human empathy.

### KEY WORDS

Connected patient, big data, artificial intelligence, offshoring, human empathy

Notre système de soins n'est plus durable, même à court terme. Un nouvel écosystème doit impérativement remplacer l'existant. Les mots clés de ce nouvel écosystème sont : internet des objets, big data, intelligence artificielle, cloud et blockchain. Dans un tel système, le patient devient connecté et génère une énorme quantité de données. Seule l'intelligence artificielle permet d'en extraire l'information utile qui nous servira à affiner le diagnostic et à faire des choix de traitement pertinent et personnalisé.

La démographie nous oblige à connecter les patients et à délocaliser les soins, tant au niveau de la première ligne qu'au niveau des soins spécialisés. La connexion permet un flux de données caractérisé par la vitesse d'acquisition, le volume, la variabilité et il nous incombe d'en assurer la véracité pour ne pas biaiser l'intelligence artificielle. La robotisation s'impose partout, y compris dans le monde des soins. Faisons le pari qu'elle permette un retour vers les vraies valeurs des métiers liés aux soins comme la communication, le travail en équipe et l'empathie.

## INTRODUCTION

Notre système de santé, n'en déplaise aux politiciens, est bien malade. Force est de constater qu'il n'est plus durable, même pas à court terme (1). Pour cela, il suffit de lire les rapports annuels publiés par la banque Belfius sur la santé financière de nos institutions de soins (rapport MAHA). Dans le dernier rapport publié en 2019, on signale que 42% des institutions hospitalières, dans la partie francophone du pays, sont tout simplement dans le rouge. Pour le pays entier la marge d'investissements ne représente que 32 millions d'euros. Ceci représente 0.2% du chiffre d'affaires annuel, totalement insuffisant compte tenu de ce que nous devrions faire en matière d'investissements.

Aux problèmes financiers, se rajoute une pénurie en matière de ressources humaines. La pyramide de l'âge s'inverse dans notre population vieillissante et on a tendance à oublier que c'est également le cas pour les soignants. On pourrait même parler d'un triple problème lié à l'âge : en effet, les jeunes générations sont caractérisées par une surcharge pondérale par manque d'exercice, les mettant de ce fait dans la situation très peu enviable de souffrir de maladies métaboliques et chroniques plus précocement, comparativement aux générations précédentes (2).

Un changement s'impose ! La plupart des observateurs éclairés admettent que le nouveau modèle de soins sera caractérisé par les 5 principes suivants : « *care anywhere* » (changement du lieu de soins), « *care by teams* » (la fin du colloque singulier et le partage de la responsabilité de la prise en charge du patient par une équipe pluri-professionnelle de soignants), « *care by data* » (la mise en place d'un écosystème connecté qui génère une quantité énorme de données = « *big data* », ce qui requiert de l'intelligence artificielle pour transformer le flux de données en information utile), « *care by robots* » (l'irruption de l'automatisation et de la robotisation dans le domaine des soins) et « *globalisation* » (l'accès aux professionnels de soins à n'importe quel moment et n'importe où, on parle aussi de « *offshoring* ») (3).

### LE PRINCIPE DU « CARE ANYWHERE »

Le changement du lieu des soins se fera autant pour la première ligne que pour les soins spécialisés. Aujourd'hui le patient doit systématiquement se déplacer pour voir son médecin généraliste (MG). Le modèle de visite à domicile par le MG semble bien révolu. Rares sont ceux qui se déplacent encore pour aller voir leur patient à la maison. C'est d'ailleurs - sans aucun doute - une des raisons principales du débordement de la demande aux urgences, avec une majorité des patients qui pourraient très bien être pris en charge par le MG en amont.

Certaines régions sont déjà à considérer comme de réels déserts médicaux, y compris dans notre pays. Aujourd'hui, le patient n'a pas d'autre choix que de se déplacer. Ceci n'est pas conforme au « service » que le « consommateur » est en droit d'attendre, habitué à nettement mieux dans d'autres secteurs d'activité. La jeune génération décrite par IKWIWAIWIN (*I Know What I Want And I Want It Now*), acronyme utilisé par Joël de Rosnay, a l'habitude d'obtenir ce qu'elle veut par quelques simples clics sur son smartphone et conçoit donc difficilement de devoir se déplacer et attendre dans une salle d'attente bondée. Elle ne supporte plus le retard quasi systématique du médecin car ce dernier est souvent dépassé par une demande croissante et des démarches administratives sans fin. Les soignants issus des jeunes générations ont aussi pris la décision de rééquilibrer vie professionnelle et vie privée, en réduisant drastiquement les horaires de consultations et les déplacements.

Certains pays ont déjà un tel problème d'accessibilité aux soignants de la première ligne qu'ils ont décidé de mettre en place des cabines de téléconsultations, que ce soit dans les officines de pharmaciens (solution H4D en France) où dans des lieux publics (solution PING en Chine dispersée sur 1000 sites et

touchant une population de millions d'habitants) (4).

Ce changement du lieu de soins se fera aussi pour les institutions hospitalières. Maintenir un patient chronique dans une institution coûte très cher à la société. Certains pays comme le Royaume Uni ont déjà résolument pris ce virage en déclarant qu'à partir de 2020, un tiers des patients chroniques devait quitter les hôpitaux et retourner à domicile tout en étant connecté. Un tel virage radical n'est pas concevable sans la mise en place d'un nouvel écosystème. Le patient retourne à la maison doté de différentes applications, simples à l'utilisation (le sacro-saint principe anglo-saxon du KISS = *Keep It Simple and Stupid*). Ces applications mesurent de façon répétitive ou en continu un ou différents paramètres physiologiques. Ces informations peuvent être envoyées aux professionnels de soins, mais idéalement, elles sont préalablement analysées et des messages d'alertes sont générés, et si possible de façon personnalisée afin de réduire le nombre d'alertes inutiles.

Certaines applications comme Tyto Care peuvent aussi être utilisées par n'importe quel utilisateur en première ligne, et donc pas seulement par un patient chronique ni un professionnel des soins (5). Citons à titre d'exemple cette application qui, connectée au smartphone d'un parent, permet de déterminer s'il y a une accumulation de liquide derrière le tympan de l'enfant. Un bruit est émis par le smartphone et la réflexion du bruit par le tympan permet de signaler au parent s'il faut suspecter une otite et s'il est utile de consulter un médecin pour initier un traitement (6).

### LE PRINCIPE DU « CARE BY TEAMS »

Les connaissances médicales et scientifiques augmentent à une vitesse vertigineuse. On admet qu'elles doublent tous les 72 jours. Il devient donc impensable qu'une personne puisse se tenir à jour et détenir seule tout le savoir requis pour une bonne prise en charge du patient. Certains clament qu'un « spécialiste » devrait lire 27 heures par jour, y compris le samedi et le dimanche. Pire encore, il devrait être capable d'intégrer cette masse d'information et surtout de la retenir : mission impossible ! Le sacro-saint « colloque singulier » doit donc faire place à une prise en charge par de multiples professionnels, et pour certains, il n'est pas obligatoire que le coordinateur de cette équipe soit forcément un médecin.

Ceci n'est pas aisé culturellement parlant, en particulier pour le monde médical. Pendant toute sa formation, on apprend au médecin à ne pas faire confiance aux autres prestataires de soins, et

on leur inculque le principe qu'ils sont « les seuls responsables pour la prise en charge » de « leurs patients ». Ce dernier principe « propriétaire » est par ailleurs hautement discutable : si un patient est en droit de dire « c'est mon médecin », aucun médecin aujourd'hui ne peut clamer qu'il s'agit de « son malade ».

Certains centres de formation à l'étranger ont bien compris la nécessité de former au travail en équipe les nouvelles générations de médecins avec les autres professionnels. Ils organisent donc des cours intégrés avec d'autres filières, qui permettent de consolider cette base de collaboration devenue indispensable.

### LE PRINCIPE DU « CARE BY DATA »

Pendant la formation médicale, on ne prête pas suffisamment d'attention à l'importance des données. Tous les secteurs d'activité humaine reposent de façon majeure sur celles-ci, qui aujourd'hui répondent à quatre caractéristiques (4 V) : vitesse, variabilité, volume et véracité.

Nous vivons dans un monde de plus en plus connecté (Internet des Objets = IoT). Le patient devient lui aussi un « objet connecté » dans cet IoT. Il génère donc un volume considérable de données (on parle potentiellement d'un million de données par heure). Ces données proviennent d'une multitude de sources (dossier médical, imagerie, laboratoire, essais cliniques, registres, administration...). Elles arrivent quasiment en temps réel, certainement si elles proviennent du « connectome » (l'ensemble des applications connectées). À cela s'ajoute le fait que nous devrions aussi nous intéresser à l'environnement du patient, partant du principe que notre phénotype est déterminé, pour 20% au maximum, par notre génotype et que le reste dépend de facteurs externes.

Si nous voulons exploiter ce flux énorme de données, il faudra s'assurer qu'elles soient fiables. Si on reprend simplement nos dossiers médicaux, force est de constater que ceux-ci ne sont pas forcément un exemple en matière de quantité et qualité des données. Nous n'en sommes pas les seuls responsables car souvent ils ont été formatés pour servir prioritairement à la facturation des actes. Ils ne sont pas vraiment adaptés, ni à notre environnement, ni à notre méthodologie de travail. Ils sont d'ailleurs une des sources connues d'une énorme vague de burnout parmi les soignants. Et pourtant des solutions techniques existent qui permettent d'alléger considérablement le travail des médecins, en éliminant une grande source de frustration et de perte de temps que représente le remplissage du dossier médical personnel (DMP).

Citons par exemple la solution Nuance, produit testé actuellement par la société Dragon, qui utilise du NLP (*Natural Language Processing*) pour analyser le contenu d'une conversation, pour en distiller l'information utile afin de la transcrire de façon standardisée dans le DMP.

Dans le monde où la véracité des données est primordiale, même le principe d'EBM (*Evidence Based Medicine*) est écorché dès le moment où, dans un éditorial paru dans « The Economist » en 2013, on signale que la majorité des essais conduits et publiés par l'industrie pharmaceutique ne peuvent être dupliqués (7). Par ailleurs, quand on demande à des chercheurs indépendants de refaire l'analyse des données brutes ayant servi pour la publication d'essais cliniques dans des revues considérées comme prestigieuses, on constate que dans 40% des cas, les conclusions ne sont pas compatibles avec celles publiées (8,9). Si on considère qu'au maximum 20% de ce que nous faisons est basé sur de l'évidence, et que 50% de cette évidence ne peut être répliquée, on en vient à la conclusion qu'au maximum 10% des actes sont basés sur des données solides.

Pour rester dans le domaine des essais randomisés, considérés par tous comme la référence en matière de recherche clinique, signalons que la majorité des patients inclus représentent la race caucasienne (10). Les autres ethnies qui composent nos sociétés ne sont donc pas suffisamment représentées. Ajoutons à cela que ce qui est observé dans un essai randomisé est uniquement applicable sur des patients qui répondent aux mêmes critères que ceux utilisés pour la sélection dans l'essai (on parle de validité interne de l'étude). Dans le monde réel, on a tendance à confondre validité interne et validité externe. On applique les conclusions d'une étude sur n'importe quel type de patient. Il n'est donc pas étonnant de constater que, dans une grande majorité des cas, les traitements prescrits sont peu ou prou efficaces. Ceci explique l'avènement de cette nouvelle vague d'investigations cliniques qui met l'accent sur, d'une part, les données RWE (*Real World Evidence*) et d'autre part, les SDOH (*Social Determinants of Health* dont on sait qu'ils influencent et la maladie, et la réponse aux traitements).

Il faudra – comme pour le point précédent – un réel changement de cap afin de sensibiliser le monde des soignants sur l'importance des données. Il s'agit à nouveau d'un réel choc culturel.

Si un patient est connecté, si les sources de différentes données sont accessibles, si on obtient une quantité phénoménale de données en matière « d'omics » (génomique, transcriptome, protéome, métabolome et microbiome intestinal), si on a accès aux paramètres externes (environnementaux)

qui peuvent influencer le devenir du patient, nous serons confrontés à une quantité astronomique de variables que nous ne pourrions plus analyser. Il nous faudra donc impérativement de l'intelligence artificielle (IA) pour transformer ce flux de données gigantesque en information utile. Les algorithmes en matière de diagnostic et thérapeutique deviendront tellement complexes qu'aucun esprit humain ne sera capable de les résoudre. Non seulement il deviendra impossible de jongler avec autant de variables, mais il nous sera aussi impossible d'assigner un poids relatif pour chacune d'entre elles. Il n'est donc pas étonnant de voir poindre de l'IA tant pour l'aide au diagnostic que pour le choix thérapeutique. Même si certains sont sceptiques et critiquent aujourd'hui cette technologie, qu'ils n'oublient surtout pas que l'IA en est à son stade de jeune enfant. Elle ne fera que progresser – et rapidement – pour autant que nous soyons capables de la nourrir avec des informations qui répondent au critère essentiel de véracité !

### LE PRINCIPE DU « CARE BY ROBOTS »

Certains pays, comme le Japon, sont déjà confrontés à un problème majeur : il y a un manque cruel de soignants pour une population sans cesse vieillissante. Aujourd'hui, un quart de sa population a plus de 65 ans et ceci devrait atteindre 40% en 2050. Les instances ministérielles ont donc pris, dès 2013, la décision d'investir massivement dans la robotisation des soins en lançant le « Robotic Care Equipment Development and Introduction Project ». Il est particulièrement intéressant de noter qu'un quotidien national réputé, le « Japantime, » fait état d'une enquête qui mentionne que 84.3% de gens interrogés se disent prêts à être pris en charge par un robot pour les soins infirmiers (11). Selon un article en ligne publié par « The Medical Futurist », cette technologie dans le secteur des soins infirmiers peut d'ailleurs se décliner de différentes façons : réduire les tâches répétitives et monotones en les automatisant, utiliser la télémédecine et la télé-expertise, faire appel à de nouvelles technologies disponibles pour - par exemple - les prises de sang, donner des explications compréhensibles en faisant appel à des modèles anatomiques imprimés en 3D, utiliser des objets connectés pour fournir de façon continue des paramètres physiologiques et/ou biologiques, utiliser de l'intelligence artificielle afin de générer des EWS personnalisés (*Early Warning Score*), mettre à disposition du patient de la réalité virtuelle tant au niveau thérapeutique (traitement antalgique) qu'en guise d'éducation et mettre en place des chatbots et des médicaments connectés afin d'améliorer la compliance au traitement (12). Tout ceci n'a finalement qu'un seul but : préserver du temps pour les interactions humaines !

Cette robotisation se fera à tous les niveaux y compris au niveau médical. Il y a trois domaines que nous voulons mettre plus particulièrement en exergue : le « chatbot » médical, l'IA dans le monde de l'imagerie et la possibilité de prédiction (et donc de prévention).

### LE CHATBOT MÉDICAL

Un chatbot est un système informatisé qui simule une conversation avec un utilisateur humain. Ces systèmes sont déjà installés dans certains centres afin de permettre le tri des patients. C'est le cas pour le produit Baidu en Chine et le produit Babylon en Angleterre. Ce dernier vient d'ailleurs de recevoir son sésame américain et la participation de partenaires tels que Medicaid (13). L'idée est de déterminer quel patient nécessite un contact avec un prestataire de soins humains. Cette solution est tout simplement envisagée pour désengorger les services d'urgence.

### L'IMAGERIE ET L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE (IA)

S'il y a un domaine où l'IA fait massivement irruption, c'est bien le domaine de l'analyse de l'image. Si les avancées sont rapides, c'est très certainement lié aux investissements massifs consentis par les GAFAs (*Google, Apple, Facebook, Amazon* et autres géants de la Silicon Valley) dans ce domaine. Les collaborations foisonnent entre centres universitaires et GAFAs ou autres acteurs industriels (comme Nvidia, société connue pour ses processeurs graphiques). Il y a déjà plusieurs applications approuvées et marquées tant FDA que CE. Elles sont donc d'ores et déjà disponibles commercialement. Les domaines d'applications sont très divers allant du diagnostic de la fracture osseuse, aux analyses nettement plus compliquées du système nerveux central. L'avenir est au développement de réelles plateformes, sur lesquelles les institutions hospitalières feront une sélection d'applications en fonction des besoins de la population qu'elles desservent (un peu comme si on allait acheter un jeu sur Apple Store ou Play Store). Dans cette bataille inégale entre humain et machine, cette dernière est assurée de la victoire finale et ce pour diverses raisons : elle a une capacité d'analyse beaucoup plus importante (rapide, fiable, analyse quantitative et qualitative reproductible et surtout efficace), elle est capable de voir des choses que nous ne voyons pas (elle ne regarde pas l'image mais un code binaire, donc elle peut reconnaître des séquences dans le code qui nous échappent complètement), elle coûtera moins cher à acquérir, à maintenir et à mettre à jour, comparativement aux frais engendrés par la formation initiale et continue de spécialistes humains, elle est disponible 24 heures sur 24 et elle l'est de façon ubiquitaire. Sans aucun doute possible, les centres hospitaliers vont

investir massivement dans cette technologie ces prochaines années.

Il n'y pas que l'imagerie médicale qui changera dans un avenir proche. Le même constat peut être fait pour l'anatomo-pathologie. On en reconnaît aussi l'utilité en dermatologie (différencier les nævus malins des bénins avec Dermexpert et VisualDx), en ophtalmologie (diagnostiquer la rétinopathie diabétique et la DMLA avec DeepMind de chez Google), en gastroentérologie détecter automatiquement des polypes intestinaux à la colonoscopie et déterminer s'il est nécessaire de les enlever, etc.

## LA PRÉDICTION ET LA PRÉVENTION

Avec ce dernier exemple en gastro-entérologie, nous faisons le lien avec l'incroyable potentiel de la prédiction et la prévention offert par l'IA.

Prédire la survenue de la maladie sur base d'une image est déjà possible. Un exemple interpellant est la capacité de déterminer si un patient va souffrir de la maladie de Parkinson 6 ans avant l'apparition des premiers symptômes (14). Il suffit pour cela d'utiliser de l'IA afin d'analyser une image PET-FDG du cerveau. En cancérologie, la signature radiologique issue de la lecture automatique d'un scanner pelvien permet mieux que l'oncologue, de déterminer le pronostic dans le cancer de l'ovaire (15).

Prédire la survenue d'une septicémie est également possible, par l'analyse de toutes les données contenues dans le dossier médical personnel (16). Si on arrive à prédire ce risque, on peut bien entendu mettre en place des mesures afin de l'anticiper et donc de le prévenir.

Dans le domaine de l'oncologie, l'IA serait capable, sur base des données personnelles, de prédire le risque de mort par toxicité lié aux cytostatiques (17). Dès lors, il serait judicieux de modifier les cytostatiques et/ou les schémas de traitement.

De façon générale, cette capacité de prédire et de prévenir change fondamentalement le paradigme : on bascule d'un modèle purement curatif à un modèle de plus en plus prédictif et préventif. Il est fort probable que ce dernier représente une belle opportunité pour réduire les dépenses en matière de soins, et dans le contexte actuel nous en avons bien besoin.

## LE PRINCIPE DU « OFFSHORING »

Dès le moment où un écosystème connecté est mis en place, on peut obtenir un avis médical de n'importe où à n'importe quel moment. Ce principe du « offshoring » (délocalisation) est déjà mis en place par certains, y compris en matière de soins

hospitaliers, voire même de soins intensifs. En effet, un centre de soins intensifs aux USA et un centre en Australie ont mis à profit le décalage horaire pour mettre à disposition une expertise médicale continue 24h/24 en matière de soins intensifs (18). Les patients sont connectés et les infirmiers soignants peuvent faire appel à des experts même si c'est en pleine nuit, et même si ceux-ci se trouvent aux antipodes.

Ce principe de délocalisation peut aussi se concevoir beaucoup plus régionalement. C'est le cas pour Mercy Hospital. Le nouveau bâtiment est doté de médecins, d'infirmiers et d'écrans de contrôle. Par contre, il n'y a aucun lit. Le moteur de cette transformation est l'incitatif financier. L'hôpital est payé pour garder les malades à domicile.

## CONCLUSIONS

Le monde change grâce aux développements technologiques et à la convergence des différents domaines de recherche. Le secteur des soins n'échappera pas à ce tsunami. Les conditions économiques que nous connaissons et en particulier le manque d'efficacité dans le secteur des soins, nous poussent à rapidement envisager le changement de l'écosystème actuel dont nous savons tous qu'il n'est pas durable. Le triple problème lié aux changements démographiques aura rapidement raison de nos institutions exsangues financièrement.

Fort heureusement les éléments clés d'un nouvel écosystème sont tous disponibles. Il s'agit de l'IoT, les big data, l'intelligence artificielle et ce, dans un monde interconnecté où l'échange des données peut se faire aisément (nécessité de systèmes interopérables), avec par ailleurs d'énormes capacités de stockage (cloud) tout en assurant la sécurité des données (blockchain).

Il est grand temps que les pouvoirs publics et privés se lient dans un formidable effort pour le remplacement de l'écosystème vieillissant par le nouveau. Il ne s'agit pas simplement d'une alliance financière. Le plus gros changement sera culturel. Ceci nécessite une éducation du monde des soignants et du monde des soignés. Ce changement mérite aussi un virement de cap dans la manière dont on forme les professionnels de soins, afin qu'ils répondent mieux aux exigences de ce nouvel écosystème tant pour leurs aptitudes techniques que non techniques. Faisons le pari que les connaissances théoriques ne suffiront plus, mais qu'elles céderont progressivement la place au profit des aptitudes non techniques, mises en avant par le Forum Economique de Davos : le travail en équipe, la communication et l'empathie.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il est impératif que le monde médical réalise la rapidité de l'évolution technologique et l'impact que celle-ci aura sur la pratique professionnelle. Cette révolution technologique est inéluctable, notre système de soins

n'est simplement plus durable et les changements démographiques sont tels qu'un nouvel écosystème doit rapidement se mettre en place.

## RÉFÉRENCES

1. Coucke P. (2019). *La médecine du futur : ces technologies qui nous sauvent déjà*. Ed Mardaga 2019. Bruxelles, Belgique.
2. BlueCross / BlueShield (2019). The economic consequences of millennial health. November 6<sup>th</sup> 2019. <https://www.bcbs.com/sites/default/files/file-attachments/health-of-america-report/HOA-Moodys-Millennial-10-30.pdf>.
3. Wartmann SA. (2017). The role of the physician in the 21<sup>st</sup> century healthcare. American Association of Academic Health Centers. 50<sup>th</sup> Anniversary; 1969-2019. <https://www.aahcdc.org/Publications-Resources/Series/Nota-Bene/View/ArticleId/20829/The-Role-of-the-Physician-in-21st-Century-Healthcare>.
4. Koh D (2019). Ping a good doctor launches commercial operation of One-minute Clinics in China. MobiHealthNews. <https://www.mobihealthnews.com/news/asia-pacific/ping-good-doctor-launches-commercial-operation-one-minute-clinics-china>.
5. Zhou C (2019). Tyto care brings the doctor's visit to home. Medgadget. <https://www.medgadget.com/2019/01/tyto-care-brings-the-doctors-visit-to-home-seen-at-ces-2019.html>.
6. Chan J, raju S, Nandakumar R *et al*. Detecting middle ear fluid using smartphones. *Science Translational Medicine* 2019; 11(492). DOI: 10.1126/scitranslmed.aav1102.
7. The economist (2013). How science goes wrong. *The economist* October 21<sup>st</sup> 2013. <https://www.economist.com/leaders/2013/10/21/how-science-goes-wrong>.
8. Ioannidis PA (2016). Why most clinical research is not useful. *Plos* <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002049>.
9. Ioannidis PA. How to survive the medical information mess? *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 795-802.
10. Dearment A (2019). As precision medicine grows, so does the importance of clinical trial diversity. *MedCityNews*. <https://medcitynews.com/2019/07/as-precision-medicine-grows-so-does-the-importance-of-clinical-trial-diversity/?rf=1>.
11. Ji J (2019). Over 80% of Japanese positive about robotic nursing care. *Japantimes*. <https://www.japantimes.co.jp/news/2018/11/15/national/80-japanese-positive-robotic-nursing-care/#.XgDVBEkKhpY>.
12. Mesko B (2019). The future of nurses: superheroes aided by technology. *The Medical Futurist*. <https://medicalfuturist.com/the-future-of-nurses-superheros-aided-by-technology>.
13. Muoio D (2019). Babylon Health to launch its triage chatbot service in US next month. *MobiHealthNews*. <https://www.mobihealthnews.com/news/babylon-health-launch-its-triage-chatbot-service-us-next-month>.
14. Wilson H, Dervenoulas G, Paggano G *et al*. Serotonergic pathology and disease burden in the premotor and motor phase of A53T  $\alpha$ -synuclein parkinsonism: a cross sectional study. *Lancet Neurol*. 2019; 18(8): 748-759.
15. Lu H, Arshad M, Thornton A *et al*. A mathematical-descriptor of tumor-mesoscopic-structure from computed-tomography images annotates prognostic-and molecular- phenotypes of epithelial ovarian cancer. *Nature Communications*. 2019; 10(764). DOI:10.1038/s41467-019-08718-98.
16. Eddy N (2019) HCA Healthcare says analytics system can detect sepsis quickly. *HealthcareITNews*. <https://www.healthcareitnews.com/news/hca-healthcare-says-analytics-system-can-detect-sepsis-quickly>.
17. Elfiky AA, Pany MJ, Parikh RB *et al*. Development and application of a machine learning approach to assess short-term mortality risk among patients with cancer starting chemotherapy. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(3):e180926. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0926.
18. Lovett L (2018). Philips, Emory, Royal Perth use time zones, telehealth to provide nighttime care. *Mobihealthnews*. <https://www.mobihealthnews.com/content/philips-emory-royal-perth-use-time-zones-telehealth-provide-nighttime-care>.

## CORRESPONDANCE

Pr. PHILIPPE A. COUCKE

Centre Hospitalier Universitaire Liège

Service de Radiothérapie,

Domaine Universitaire du Sart Tilman B35

B-4000 Liège



# daflon<sup>®</sup> 500<sub>mg</sub>

## Retrouvez des jambes légères



**daflon<sup>®</sup> 500<sub>mg</sub>** soulage les symptômes de l'insuffisance veineuse chronique.

# Maladie de Gaucher de type 1: enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Déborah Costard, Cédric Hermans

## Type 1 Gaucher disease: diagnostic and therapeutic challenges

Gaucher disease is the result of a deficiency of a lysosomal enzyme, glucocerebrosidase, which causes the accumulation of its substrate, glucosylceramide, in macrophages. Bone involvement, (hepato)splenomegaly, bleeding diathesis, thrombocytopenia, increased ferritin levels, and immunoglobulin abnormalities, such as monoclonal gammopathy or hypergammaglobulinemia, are all clinical or biological signs that should prompt a diagnosis of Gaucher disease. Type 1, the most common form, is responsible for visceral damage, while Types 2 and 3 are responsible for neurological disorders. The diagnosis, which is facilitated by using algorithms, is based on the confirmation of the enzyme deficiency and search for the causal mutation. Treatment involves the intravenous administration of the deficient enzyme, such as miglucerase, velaglucerase, or taliglucerase) or the use of oral molecules that inhibit the biosynthesis of glycosylceramide like miglustat or eliglustat.

### KEY WORDS

Gaucher disease, clinical and biological manifestations, replacement therapy, substrate reduction therapy

La maladie de Gaucher est la conséquence d'un déficit d'un enzyme lysosomal, la glucocérébrosidase, qui entraîne l'accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, dans les macrophages. L'atteinte osseuse, une (hépato)splénomégalie, des troubles de diathèse hémorragique, une thrombopénie, une majoration de la ferritine, des anomalies des immunoglobulines (gammopathie monoclonale ou hypergammaglobulinémie) sont autant de signes cliniques ou biologiques qui doivent faire évoquer le diagnostic de maladie de Gaucher. La forme de type 1, la plus fréquente, est responsable d'une atteinte viscérale alors que les formes de type 2 et 3 sont responsables de troubles neurologiques. Le diagnostic, facilité par des algorithmes, repose sur la confirmation d'un déficit enzymatique et la recherche de la mutation causale. Le traitement fait appel à l'administration intraveineuse de l'enzyme déficiente (imiglucérase, vélaglucérase, taliglucérase) ou au recours à des molécules orales qui inhibent la biosynthèse du glycosylcéramide (miglustat ou eliglustat).

## Que savons-nous à ce propos ?

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale. Ses manifestations cliniques les plus fréquentes sont une splénomégalie et une thrombopénie initialement inexpliquées. Bien que de nombreuses autres manifestations existent, elles sont variables d'un individu à l'autre. Cette maladie peut être diagnostiquée par le dosage de l'activité de la  $\beta$ -glucocérébrosidase dans les cellules nucléées. Le traitement de première ligne consiste en une substitution enzymatique. La splénectomie devrait être évitée car elle aggrave plusieurs manifestations de la maladie.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article résume les connaissances actuelles à propos de la maladie de Gaucher et a pour but de sensibiliser le corps médical à cette pathologie assez méconnue. Il synthétise également les résultats d'une étude rétrospective de l'expérience de la prise en charge de cette affection au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc.

## What is already known about the topic?

Gaucher disease is a lysosomal storage disease, whose most common clinical manifestations include unexplained splenomegaly and thrombocytopenia. Many other manifestations exist, but they vary from one individual to another. The diagnosis is confirmed by measuring the  $\beta$ -glucocerebrosidase activity in nucleated cells. The first-line treatment consists of enzyme substitution. Splenectomy should be avoided as it aggravates several disease manifestations.

## What does this article bring up for us?

This article summarizes what is currently known about Gaucher disease and is meant to raise awareness within the medical community of this relatively unknown disease. The article also summarizes the results of a retrospective study evaluating the experience in managing this disease at the Cliniques universitaires Saint-Luc.

## VIGNETTE CLINIQUE 1

Une patiente âgée de 8 ans consulte en 1973 pour diathèse hémorragique associant purpura, épistaxis, gingivorragies et hématomes. Biologiquement, elle présente une thrombopénie isolée (plaquettes < 100.000 plaquettes/ $\mu$ L) et cliniquement une hépatosplénomégalie. Une biopsie hépatique et une ponction médullaire documentent la présence de cellules de Gaucher. Le diagnostic est confirmé par l'activité abaissée de la  $\beta$ -glucocérébrosidase leucocytaire.

Pendant l'enfance, elle présente une asthénie persistante, des douleurs abdominales secondaires à l'organomégalie, des douleurs osseuses et une diathèse hémorragique. En 1993, à l'âge de 25 ans, une thérapie de substitution enzymatique par Alglucerase (Ceredase<sup>®</sup>) est débutée. Sous traitement, une amélioration des douleurs abdominales et osseuses est observée, associée à une régression de l'hépatosplénomégalie et une correction lente de la thrombopénie.

En avril 1995, lors de sa grossesse, une splénectomie est réalisée motivée par une aggravation de la thrombopénie (39.000 plaquettes/ $\mu$ L). Le traitement par Alglucerase est poursuivi après la grossesse et à partir de 2000 remplacé par l'Imiglucerase (Cerezyme<sup>®</sup>), une thérapie de substitution enzymatique recombinante, produite par biotechnologie, avec un bon contrôle des plaintes d'asthénie, des douleurs osseuses et des douleurs abdominales.

## VIGNETTE CLINIQUE 2

Un patient âgé de 62 ans se présente dans le service d'hématologie en 2019. Il est connu pour une maladie de Gaucher dont le diagnostic a été posé à l'âge de 14 ans dans un contexte d'épistaxis et de douleurs osseuses pour lesquelles une biopsie osseuse a mis en évidence des cellules de Gaucher. Génétiquement ce patient est porteur de deux mutations hétérozygotes du gène impliqué (GBA). Cette maladie de Gaucher est surtout responsable de lésions osseuses, notamment d'une ostéonécrose d'une tête fémorale ayant justifié une arthroplastie.

Ce patient est sous traitement enzymatique substitutif par des injections intraveineuses bi-hebdomadaires d'Imiglucerase (Cerezyme<sup>®</sup>) (4400 unités, soit 55 U/kg) qui lui sont administrées en milieu hospitalier. Ce traitement est bien toléré et efficace, tel qu'en atteste un dosage rassurant de la chitotriosidase, le marqueur biologique le plus sensible et le plus spécifique connu à ce jour dans cette affection.

Ce patient tolère toutefois de moins en moins les contraintes liées au traitement intraveineux. Après réévaluation et exclusion des contre-indications (notamment une étude des polymorphismes du

cytochrome CYP2D6), un traitement oral quotidien par un agent dit de réduction du substrat, l'éliglustat (Cerdelga<sup>®</sup>) est débuté en fin 2019. Ce traitement s'avère être bien toléré et améliore la qualité de vie de ce patient.

## INTRODUCTION

La maladie de Gaucher est la maladie de surcharge lysosomale la plus courante. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive secondaire à des mutations du gène (GBA) codant pour la  $\beta$ -glucocérébrosidase (ou bêta-glucosidase acide) localisé sur le chromosome 1q21 dont résulte un déficit de l'activité enzymatique. La conséquence est une accumulation de glucosylcéramide au sein des lysosomes des macrophages, qui engorgés sont nommés « cellules de Gaucher » (1, 2).

Cette maladie se manifeste typiquement par une splénomégalie et une thrombopénie. Les atteintes sont toutefois multi-organiques et variables. Les complications peuvent être débilantes, voire mortelles (3).

Un enjeu majeur de la maladie de Gaucher est la précocité du diagnostic et de sa prise en charge. En effet, la méconnaissance de cette pathologie orpheline au sein du corps médical mène régulièrement à un retard de diagnostic et à une prise en charge inadaptée et parfois délétère pour le patient (3, 4).

Il n'existe pas de données épidémiologiques à propos de cette pathologie en Belgique. Cependant, une étude réalisée en 1999 aux Pays-Bas estime qu'elle concernait, tous types confondus, 1,16 nouveau-né sur 100.000 naissances (5).

## CLASSIFICATION

Il existe 3 types majeurs de la maladie de Gaucher.

Le type 1 ou forme non neuropathique est la plus courante avec une prévalence de 1/50.000 à 1/100.000. Les manifestations peuvent survenir à tout âge et sont multi-organiques il n'y a pas d'atteinte primaire du système nerveux central bien que ce type de complication puisse survenir secondairement (1, 6).

Le type 2 ou forme neuropathique aiguë quant à elle a une prévalence inférieure à 1/100.000 et ses manifestations apparaissent avant la fin de la première année de vie. L'espérance de vie ne dépasse pas 2 ans. Il y a une atteinte primaire du SNC caractérisée par un développement psychomoteur limité, des signes bulbaires et pyramidaux ainsi que des anomalies cognitives. Les nouveau-nés atteints présentent également un faciès particulier et un strabisme (1, 3, 7, 8).

Le type 3 ou forme neuropathique chronique, a également une prévalence inférieure à 1/100.000. Les symptômes apparaissent durant la jeune enfance mais leur évolution lente peut permettre une survie jusqu'à l'âge de 20 à 40 ans. La présentation clinique se rapproche de celle du type 1 avec en plus une atteinte primaire du SNC caractérisée par une apraxie oculomotrice, des convulsions et une épilepsie oculomotrice progressive (1, 3, 7, 8).

Cet article se focalise essentiellement à la Maladie de Gaucher de type 1 dont la prévalence est la plus élevée et pour laquelle un diagnostic précoce permet non seulement une amélioration de la qualité mais aussi de l'espérance de vie des patients atteints (9).

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles sont provoquées par l'accumulation massive de cellules de Gaucher dans différents organes. Il s'agit de cellules issues de la lignée des macrophages et des monocytes engorgées de glycolipides, conséquence de l'absence ou du dysfonctionnement de la  $\beta$ -glucocérébrosidase (4).

Les manifestations de la forme non neuropathique présentent une grande hétérogénéité interindividuelle car plusieurs génotypes existent, et un même génotype peut se traduire par différents phénotypes. La présence concomitante d'une stéatose hépatique non alcoolique aggrave l'atteinte hépatique. Les altérations osseuses sont plus importantes chez les patients ostéoporotiques. L'hétérogénéité est également intra-individuelle, les organes d'un même individu étant atteints à différents degrés et répondant différemment au traitement (3).

### HÉPATOSPLÉNOMÉGALIE

Il s'agit de la manifestation clinique viscérale la plus fréquemment observée. Souvent la splénomégalie est le premier signe clinique mais n'est détectée que lorsque l'hépatomégalie est elle aussi installée (10).

### MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Les manifestations hématologiques sont la thrombopénie, et moins souvent l'anémie (10). La thrombopénie est d'origine mixte, liée d'une part à un hypersplénisme, et d'autre part à une infiltration de la moelle osseuse par des cellules de Gaucher (3). Une thrombopénie inférieure à 120.000 plaquettes/ $\mu$ L affecte 60% des patients non splénectomisés au moment du diagnostic, et 25% de ceux-ci en ont moins de 60.000 plaquettes/ $\mu$ L. L'absence de thrombopénie est généralement observée lorsque le diagnostic est posé à un stade précoce de la maladie (3, 10).

## MANIFESTATIONS OSSEUSES

La physiopathologie de l'atteinte osseuse est méconnue. Cependant différents mécanismes semblent être impliqués. Tout d'abord les cellules de Gaucher infiltrant et altèrent la moelle osseuse ainsi que l'os trabéculaire. Ensuite, le processus inflammatoire intrinsèque à la maladie entraîne une activation des ostéoclastes et à une inactivation des ostéoblastes (3, 11, 12).

Les manifestations osseuses sont variables tant en ce qui concerne leur présentation que leur sévérité. Elles peuvent prendre la forme d'une nécrose aseptique, d'une ostéoporose voire de fractures pathologiques liées à la déminéralisation osseuse, de déformations en flacon d'Erlenmeyer ou de douleurs osseuses chroniques (13, 14). Lorsque le diagnostic est posé chez un enfant, un retard de croissance peut fréquemment être observé (15). Ainsi, l'impact sur la vie quotidienne peut être important, et il s'agit sans aucun doute de l'une des complications les plus invalidantes de la maladie (3, 11, 12).

## MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

La maladie de Gaucher de type 1 ne comporte a priori pas de composante neurologique. Cependant des études ont démontré que l'incidence de la maladie de Parkinson est plus élevée parmi les patients atteints. Par ailleurs, 10% des patients parkinsoniens seraient porteurs d'une mutation du gène de la  $\beta$ -glucocérébrosidase. Bien que la physiopathologie exacte de ce phénomène ne soit pas comprise, il semblerait qu'il y ait un lien entre le dysfonctionnement lysosomal, l'absence de  $\beta$ -glucocérébrosidase et l'accumulation neuronale d' $\alpha$ -synucléine typique de la maladie de Parkinson (16, 17).

Il s'agit là encore d'un enjeu majeur dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. En effet, alors qu'il n'existe pas encore de traitement à long terme efficace dans la maladie de Parkinson, traiter la maladie de Gaucher même chez les porteurs hétérozygotes pourrait modifier la progression de la maladie de Parkinson. Un screening des patients parkinsoniens pourrait dans l'avenir permettre de détecter de nouveaux porteurs hétérozygotes de la maladie de Gaucher et améliorer leur qualité de vie (3).

## COMPLICATIONS ONCOLOGIQUES

Différentes études ont démontré un lien entre la maladie de Gaucher et une incidence plus élevée de cancers. Il n'existe pas de preuve formelle en ce qui concerne les tumeurs solides, au contraire des pathologies malignes hématologiques dont le risque relatif est significativement augmenté, particulièrement le myélome multiple (18).

La physiopathologie exacte de cette association n'est pas entièrement élucidée. Elle pourrait impliquer une dérégulation du système immunitaire associée à un état inflammatoire chronique et un dysfonctionnement du système de réparation de l'ADN. La splénectomie pourrait être un facteur favorisant la survenue de complication oncologique, bien que le niveau de preuve soit faible (19).

Le rôle du traitement de la maladie de Gaucher sur l'incidence de développement de gammopathies monoclonales ou de pathologies malignes n'est pas clair, mais il pourrait jouer un rôle préventif (3, 20).

## DIAGNOSTIC

La maladie de Gaucher reste sous-diagnostiquée car sa présentation clinique est peu spécifique et souvent méconnue même des hématologues et oncologues (4). Une grande majorité des patients atteints consultent ces derniers, les premières manifestations étant souvent une splénomégalie et une thrombopénie. Le retard du diagnostic peut parfois excéder 10 ans et mener à des complications (4).

Ci-dessous, nous énumérons quelques pistes permettant de poser le diagnostic.

Tout d'abord, le bilan clinique et biologique de base bien qu'aspécifique peut mettre sur la voie. Il révèle essentiellement une splénomégalie isolée ou une hépatosplénomégalie, une thrombopénie, une anémie, une majoration de la ferritine, des anomalies des immunoglobulines, et des lésions osseuses (21). Ces signes cliniques ou anomalies biologiques sont toutefois observés dans différentes pathologies hématologiques malignes qui sont beaucoup plus fréquentes (4).

Ensuite, des analyses biochimiques permettent de confirmer le diagnostic en documentant un déficit de l'activité enzymatique de la  $\beta$ -glucocérébrosidase dans les leucocytes du sang périphérique. Chez les patients malades elle est généralement inférieure à 15%. Le niveau d'activité ne peut être corrélé de façon fiable à la gravité des différentes manifestations cliniques. Il s'agit de l'examen de référence (1, 7, 22). Plusieurs laboratoires de biologie clinique universitaires belges réalisent cette analyse. En Belgique les résultats de l'analyse sont obtenus en moins de 3 mois et coûtent 360€ dont 10€ sont à charge du patient en ordre de mutuelle.

Si le diagnostic de la maladie de Gaucher repose sur le dosage de l'enzyme déficiente, des marqueurs sériques témoignant notamment de la surcharge macrophagique peuvent également être testés, comme la ferritine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou la chitotriosidase. La chitotriosidase

est une enzyme dont la production est classiquement très augmentée chez les patients atteints de maladie de Gaucher. C'est le marqueur biologique le plus sensible et le plus spécifique connu à ce jour dans cette affection. La chitotriosidase permet de suivre l'évolution de la maladie de Gaucher, en particulier chez les patients bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique (ci-dessous).

Finalement, il est également possible de confirmer le diagnostic génétiquement par identification de la mutation causale présente sur le gène codant pour la  $\beta$ -glucocérébrosidase localisé sur le chromosome 1q21. Plus de 200 mutations ont été décrites et la mutation N370S, liée à la maladie de Gaucher de type 1, est la plus fréquente parmi les patients caucasiens (1, 2). En Belgique les résultats de l'analyse sont obtenus en 3 mois et coûtent environ 300€ dont 10€ sont à charge du patient en ordre de mutuelle.

La présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse ne permet pas de poser un diagnostic formel car plusieurs autres pathologies sont associées à la présence de pseudo-cellules de Gaucher et les vraies cellules de Gaucher sont souvent confondues avec ces dernières. Des pseudo-cellules de Gaucher sont observées dans plusieurs maladies hématologiques (myélome, maladie de Waldenström, lymphomes, leucémie lymphoïde chronique, myélodysplasie) ou infectieuses (infections à mycobactéries) (1).

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de la maladie de Gaucher doit essentiellement être fait avec d'autres pathologies hématologiques telles que la leucémie lymphoblastique aiguë, le myélome multiple, le lymphome non-Hodgkinien, la leucémie myéloïde chronique, la leucémie à tricholeucocytes et la myélofibrose (3).

## INTÉRÊT D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Le diagnostic précoce de la maladie de Gaucher est essentiel afin de mettre en place rapidement un traitement qui permettra de prévenir ou de contrôler les complications de la maladie. (4, 6, 23) En effet, si elle n'est pas traitée, elle peut mener à un décès prématuré et d'une manière générale à une dégradation de la qualité de vie des patients (4, 6).

## ALGORITHMES DE DIAGNOSTIC

Deux algorithmes ont été proposés par Mistry *et al.* et testés par Motta *et al.* afin de dépister cette pathologie chez les patients atteints de splénomégalie et / ou de thrombopénie (24).

Dans la population de patients adultes qui ne

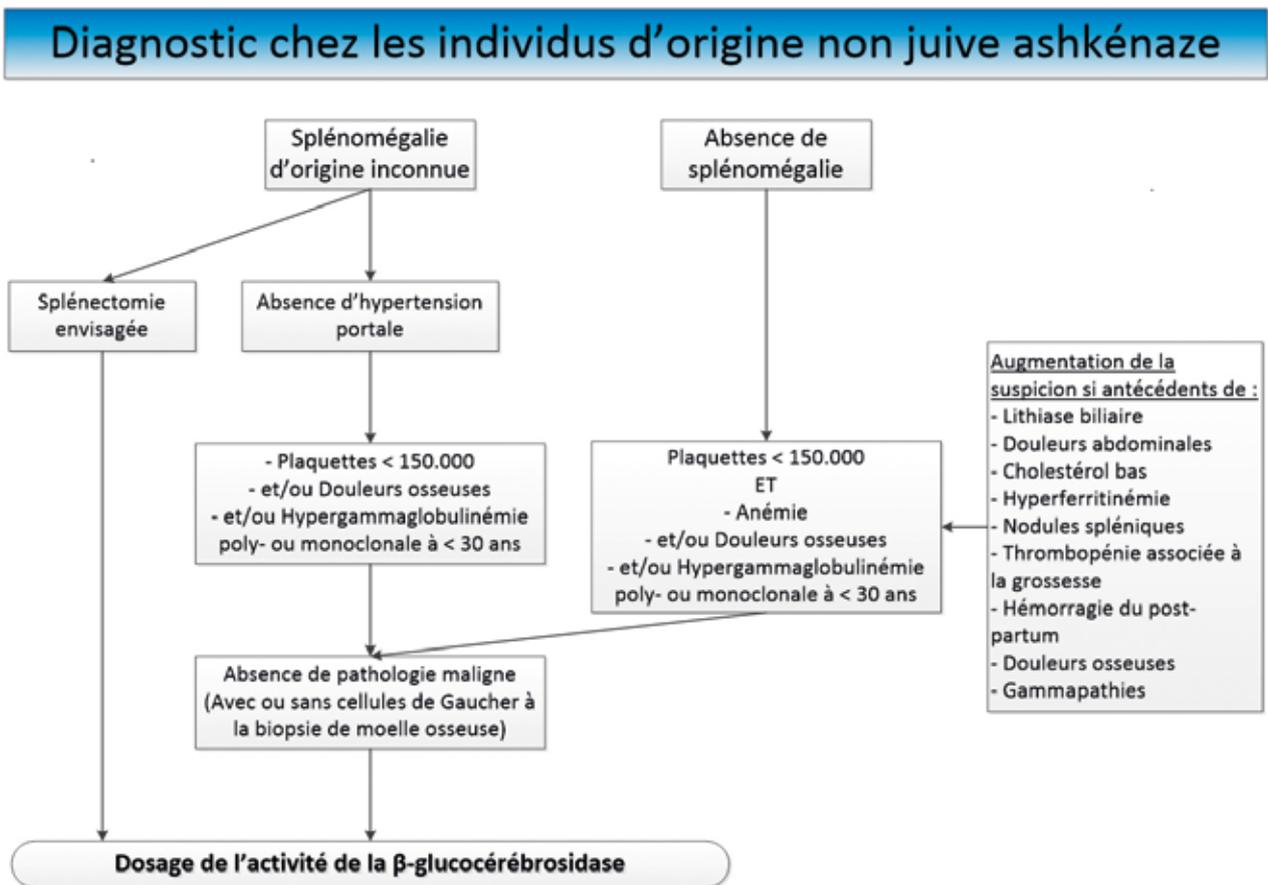
sont pas d'origine juive ashkénaze, les pathologies hématologiques malignes sont bien plus fréquentes (1/2500) que la maladie de Gaucher (1/50.000) et doivent donc être écartées en priorité en cas de splénomégalie (Figure 1). La mesure de l'activité de la glucocérébrosidase devrait cependant toujours être réalisée lorsqu'une splénectomie est envisagée car celle-ci est associée à des manifestations hépatiques, pulmonaires et osseuses plus sévères de la maladie (6). Toutefois, il n'est pas toujours facile de concilier l'urgence relative d'une splénectomie si une affection maligne est suspectée et le long délai nécessaire pour obtenir le résultat des tests enzymatiques si une maladie de Gaucher est suspectée.

Dans la population des Juifs Ashkénazes, la fréquence de la maladie de Gaucher est beaucoup plus élevée (1/850) et elle doit être recherchée en première intention en cas de splénomégalie ou d'autres symptômes associés à cette pathologie (6).

#### ANALYSES SUR GOUTTES DE SANG SÉCHÉ

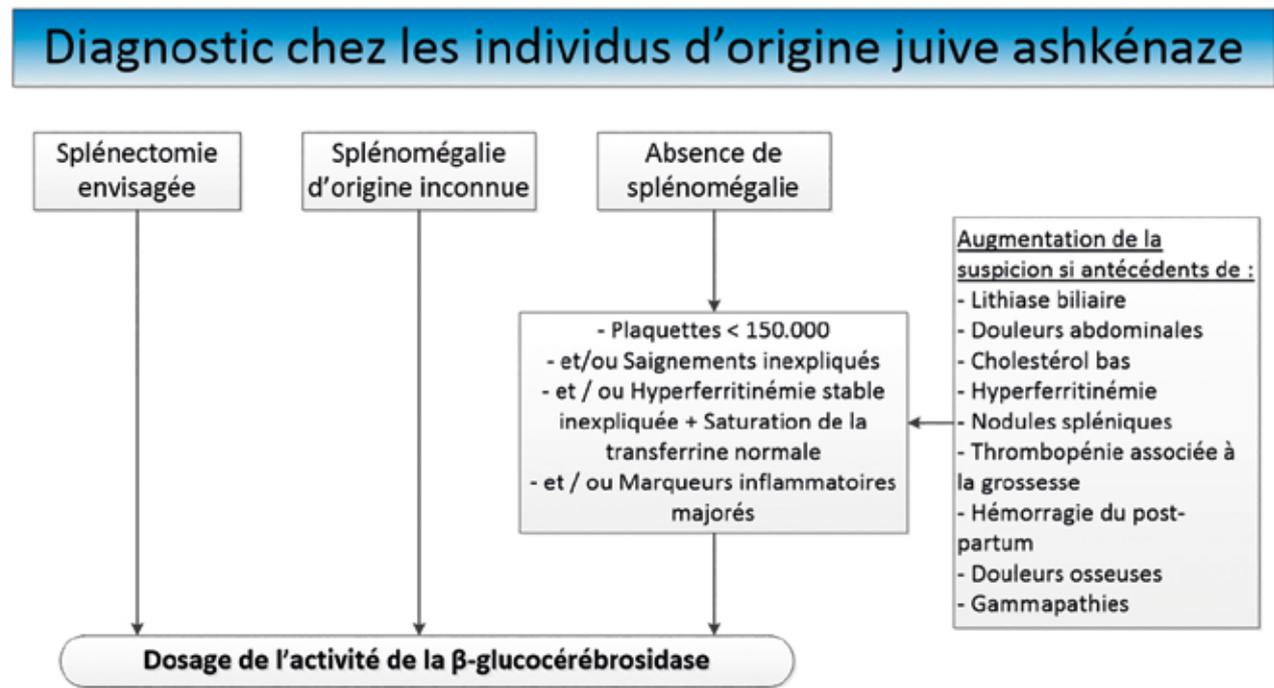
Une étude a démontré que la réalisation d'un test de dépistage sous forme d'une analyse sur sang séché (*Dried Blood Spot* ou DBS) à la recherche de l'activité de la  $\beta$ -glucocérébrosidase est un test de dépistage fiable chez les patients chez lesquels la maladie de Gaucher est suspectée. Cependant bien qu'il s'agisse d'un test rapide et plus facile à réaliser en routine que

Figure 1.



Adapté de Mistry, P.K., et al., *A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms*. *Am J Hematol*. 201; 86(1): 110-115, réf. 6

Figure 2.



Adapté de Mistry, P.K., et al., A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 201; 86(1): 110-115, réf. 6

le test enzymatique sur les cellules nucléées (test de référence), les résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet dans le cadre de l'étude italienne, seuls 6 des 34 patients dont le DBS était positif présentaient effectivement une activité diminuée de la  $\beta$ -glucocérébrosidase. Parmi les 161 patients dont le DBS était négatif, l'un avait une histoire familiale de maladie de Gaucher et en était effectivement atteint, et le dosage de l'activité de la  $\beta$ -glucocérébrosidase n'a pas été réalisé chez les autres. Le DBS est donc un outil de screening et en aucun cas un test diagnostique (24).

En Belgique les DBS peuvent être analysés à l'Universitaire Ziekenhuis Gent et à l'Universitaire Ziekenhuis Antwerpen.

### PRISE EN CHARGE

Il existe deux types de traitement : les traitements destinés à améliorer les symptômes de la maladie, et les thérapies spécifiques de la maladie de Gaucher. Une prise en charge optimale inclut les deux approches ainsi qu'un suivi régulier du patient dans un centre d'expertise (1).

Une problématique importante de la prise en charge reste cependant la splénectomie. En effet si celle-ci permet de corriger la thrombopénie ainsi que l'anémie, elle aggrave les autres manifestations de la

maladie et notamment les atteintes osseuses. (1, 3, 6). Cela serait dû au fait que le site de prédilection d'accumulation des cellules de Gaucher est la rate et qu'en l'absence de celle-ci, les cellules de Gaucher s'accumulent dans les différents autres organes et notamment les os, y aggravant les manifestations cliniques (25).

### TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

Ceux-ci comprennent entre autres des transfusions sanguines et un apport de fer pour pallier le déficit martial, corriger la thrombopénie et l'anémie, des traitements antalgiques des douleurs osseuses, des procédures orthopédiques et un apport de bisphosphonates et de calcium (1).

### THÉRAPIES SPÉCIFIQUES

Il existe deux types de thérapies spécifiques de la maladie de Gaucher.

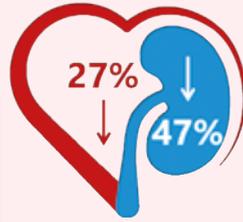
Les thérapies de substitution enzymatique (imiglucérase, velaglucérase, taliglucérase) consistent à administrer au patient une forme (semi-)synthétique de la  $\beta$ -glucocérébrosidase absente ou déficiente. Ainsi les glycolipides, notamment le glucosylcéramide, peuvent être dégradés par cette enzyme exogène comme ils devraient l'être physiologiquement, et ne s'accumulent plus dans les cellules de la lignée

Offrez AUJOURD'HUI avec Forxiga® plus qu'une diminution de l'HbA<sub>1c</sub>

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	46,12 €
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	142,12 €

# FORXIGA®

## PROTÉGEZ LE FUTUR DE VOTRE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2



### Les effets CardioRénaux dans DECLARE<sup>1</sup>

D'après les données issues de DECLARE<sup>1</sup>, **Forxiga®** a démontré dans la plus large<sup>2</sup> population de patients atteints de DT2 avec ou sans maladie CV avérée, une diminution du risque:

**d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)<sup>3</sup>.**

**de progression de la néphropathie (-47%)<sup>4</sup>.**

**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, ou 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 glycémique 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 hypoglycémisants, 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" et "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 volumique 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 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Liste tabulée 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/100), rare (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. \*\* 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 Etudes 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 (8,4 % 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 hypoglycémisants 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 104, 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 conduit jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % 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 58,07 % patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo. Déplétion volumique Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 2,1 % 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 volumique 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'ACE/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volumique 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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup> (18,5 % 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 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 m<sup>2</sup>), 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) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : cprv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny N-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/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AstraZeneca AB SE 151 85 Sodertälje

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo<sup>a</sup> 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 Infection des voies urinaires <sup>3,4</sup>	Infection fongique <sup>3</sup>		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>5</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline) <sup>6</sup>		Déplétion volumique <sup>8</sup> Soif <sup>8</sup>	Acidocétose diabétique <sup>8,9</sup>	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses			
Affections gastro-intestinales			Constipation <sup>10</sup> Sécheresse buccale <sup>10</sup>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash <sup>11</sup>			Angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale <sup>12</sup>			
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie <sup>13</sup>	Nycturie <sup>14</sup>		
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo vaginal <sup>15</sup> Prurit génital <sup>15</sup>		
Investigations		Augmentation de l'hématocrite <sup>16</sup> Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial <sup>16</sup> Dyslipidémie <sup>16</sup>	Élévation de la créatininémie pendant le traitement initial <sup>16</sup> Élévation de l'urémie <sup>16</sup> Perte de poids <sup>16</sup>		

<sup>a</sup> Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours.  
<sup>b</sup> Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. <sup>c</sup> La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés précliniques : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. <sup>d</sup> L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés 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. <sup>e</sup> La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés précliniques suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension. <sup>f</sup> La polyurie regroupe les termes préférés suivants : pollakiurie, infection des voies, augmentation du volume urinaire. <sup>g</sup> 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 ≥ 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. <sup>h</sup> 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. <sup>i</sup> L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, 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. <sup>j</sup> 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. <sup>k</sup> Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe

forxiga® (dapagliflozine) FOR TODAY. FOR TOMORROW. AstraZeneca

NS ID BE-2011-Revision Date 01/2020-LB

# Publishing during the Covid-19 pandemic

To contribute to global research during this unprecedented Covid-19 pandemic, many researchers are eager to publish their latest discoveries in a quick open-access journal. The problem is that these publications don't have to undergo any peer-review procedures, posing a major threat for the integrity of scientific publishing as a whole!

What's more, when manuscripts are rushed, it's often the quality of the English that suffers, with sloppy syntax or spelling, not to mention a lack of adherence to instructions for authors. Here's where we step in. Send us whatever work you have for us to correct, review, and improve, and so you will find your chances of being published in a major peer-reviewed journal dramatically increase.



Trust in our writing for your project's success! Send all your files to [info@cremerconsulting.com](mailto:info@cremerconsulting.com) for a detailed quote, free of charge.

Before we go, we would just like to express our heartfelt thanks to all of the healthcare professionals and other key players out there, risking their personal wellbeing in order to keep our society running smoothly. We can't tell you how grateful we are for all your help!

*Dr. Gabrielle Cremer and her team*

des macrophages. Ces thérapies sont administrées en première ligne, et bien qu'il existe plusieurs molécules il ne semble pas y avoir de différence significative entre elles, seule la taliglucérase n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne (1).

L'imiglucérase ou Cerezyme® (Sanofi) fût la première enzyme de substitution disponible en 1993 et la vélaglucérase ou VRPIV® (Shire) fût la seconde en 2010. Elles sont indiquées dans les maladies de Gaucher de type 1 et pour l'imiglucérase dans la maladie de type 3 car elles ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont donc aucun impact sur les manifestations neurologiques extrêmement sévères du type 2 (26).

Il s'agit de médicaments administrés par voie intraveineuse toutes les deux semaines, chaque séance durant entre une et deux heures. La dose est ajustable en fonction des manifestations cliniques de chaque patient. Il est habituellement recommandé de commencer par l'administration de hautes doses (60 UI/kg) pour ensuite les diminuer progressivement jusqu'à la dose minimale efficace lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints. Ceux-ci comprennent une amélioration de l'anémie, de la thrombopénie, de l'hépatosplénomégalie, des plaintes osseuses et chez les enfants de la courbe de croissance, de l'atteinte pulmonaire, du bien-être général et finalement de certains marqueurs biochimiques (dont la chitotriosidase).

Ces paramètres se normalisent typiquement en 24 à 48 mois en fonction notamment de la sévérité des différentes atteintes lorsque le traitement a été entamé. Il faut ensuite adapter la dose pour chaque patient, ne la diminuer que si les objectifs thérapeutiques sont atteints et ne l'augmenter qu'après s'être assuré que l'aggravation des symptômes n'est pas due à une autre pathologie. Malgré l'absence de recommandation officielle, il semblerait approprié de ne pas diminuer la dose d'entretien sous 30 UI/kg afin de ne pas aggraver les signes radiologiques de l'atteinte osseuse. Les patients peu symptomatiques peuvent cependant entamer et maintenir le traitement à des doses plus faibles (26, 27).

Le seul effet secondaire documenté des thérapies de remplacement enzymatique est une réaction allergique comprenant de l'urticaire, des diarrhées, de l'hypotension et une gêne laryngée. Cela concerne 3% des patients, bien qu'ils soient plus nombreux à développer de manière asymptomatique des anticorps contre l'enzyme. La grossesse n'est pas une contre-indication et le traitement permet au contraire de contrôler la maladie qui peut s'aggraver à cette occasion et limiter la thrombopénie dont les

conséquences peuvent être catastrophiques lors de l'accouchement (26).

Ce traitement est indiqué pour les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 uniquement s'ils sont symptomatiques ou si leurs marqueurs biologiques sont perturbés, et toujours indiqué en cas de maladie de Gaucher de type 3 (26).

Le coût de ces médicaments doit être pris en compte: le prix de l'imiglucérase (Cerezyme®) (Sanofi) s'élève à 1352€ pour un flacon de 400 UI et celui du vélaglucérase alfa (Vpriv®) - 400 U (Shire) à 1560€, sachant qu'un adulte de 70kg en début de traitement requiert environ 8400 UI par mois (28).

Les thérapies de réduction du substrat (miglustat (Zavesca®) (Janssen-Cilag)), éliglustat ou (Cerdelga®) (Sanofi)) réduisent la quantité de glycosphingolipides dans le corps et donc dans les macrophages en empêchant leur synthèse. Elles sont généralement données en seconde ligne car les différentes études réalisées montrent que bien qu'elles soient efficaces, elles le sont moins que les thérapies de remplacement enzymatique. Ces études semblent montrer que ce type de traitement est indiqué chez les patients stables précédemment traités par thérapie de remplacement enzymatique ou ne répondant pas bien à celle-ci. Le niveau de preuve de ces recommandations est faible (1, 29).

Le principal avantage des thérapies de réduction de substrat est qu'elles peuvent être prises per os. (28, 29) Cependant les effets secondaires sont plus importants et comprennent par ordre décroissant de fréquence des troubles digestifs, une perte de poids, des tremblements et des neuropathies périphériques (30).

L'éliglustat (Cerdelga®) a obtenu une autorisation de commercialisation en 2015. Il s'agit également d'un inhibiteur de la glucosylcéramide synthase administré par voie orale. Il est plus spécifique et plus puissant que le miglustat. Il a été évalué dans des études cliniques de phase 1, 2 et 3 comprenant globalement près de 400 patients dont les résultats de suivi ont été publiés après quatre ans. Ces études ont démontré une efficacité significative par rapport au placebo, une non-infériorité par rapport à l'imiglucérase (le produit de référence) sur une période de deux ans et une sécurité satisfaisante. La phase d'extension de quatre ans de l'étude de phase 2 a également démontré un effet osseux bénéfique.

Ce médicament peut être prescrit comme traitement de première ligne pour les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1. En raison du risque d'interactions médicamenteuses, son utilisation avec les inhibiteurs du cytochrome CYP2D6 doit être prudente. Un génotypage de ce cytochrome avant tout traitement est indispensable et le status

doit être pris en compte (contre-indication absolue si métaboliseur ultra-rapide). L'éliglustat n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque préexistante, et en utilisation concomitante avec des antiarythmiques de classe 1A et de classe III. Les effets indésirables sont peu fréquents et généralement légers, notamment des maux de tête et des douleurs aux extrémités des membres dans moins de 10 % des cas. Étant donné qu'il est métabolisé par le cytochrome P450, certaines interactions médicamenteuses doivent être anticipées. L'éliglustat offre toutefois aux patients éligibles une alternative de thérapie orale quotidienne aux perfusions intraveineuses bi-hebdomadaires (31,32).

Actuellement, des essais de thérapie génique ayant recours à des vecteurs rétroviraux et lentiviraux augmentant l'expression de la  $\beta$ -glucocérébrosidase sont en cours. Ces essais ont montré une amélioration du phénotype de la maladie dans un modèle murin. Des études sont en cours chez l'être humain afin de déterminer son efficacité en fonction de la mutation causale, ainsi que son innocuité (33).

#### AUTRES TRAITEMENTS

D'autres traitements existent mais leurs bénéfices sont limités et leur efficacité rarement prouvée. La splénectomie totale ou partielle peut être nécessaire en cas de splénomégalie massive et de thrombopénie, mais elle aggrave souvent les autres manifestations de la maladie, notamment les manifestations osseuses (1, 6).

#### SUIVI

L'International Collaborative Gaucher Group (ICGG) recommande de surveiller de près la progression et la sévérité de la maladie. Un suivi comprenant une anamnèse et un examen physique devrait être réalisé tous les 6 à 12 mois, et en fonction des symptômes et des circonstances un contrôle de l'hémogramme, une évaluation des volumes hépatique et splénique par imagerie, une surveillance de l'apparition d'une hypertension pulmonaire et une évaluation osseuse par IRM annuellement (1).

## EXPÉRIENCE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Une étude observationnelle rétrospective des patients présentant une maladie de Gaucher a été entreprise aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL). Une base de données des patients atteints de la maladie de Gaucher ayant consulté ou ayant été hospitalisés aux CUSL depuis 1976 a été établie.

Sept patients pour lesquels le diagnostic formel de maladie de Gaucher a été posé ont été identifiés depuis 1976 dont 3 sœurs issues d'une même famille. Leurs données sont détaillées dans le tableau 1. Aucun patient n'était d'origine juive ashkénaze. Les plaintes osseuses sont peu nombreuses, ce qui peut s'expliquer par le fait que le traitement a été instauré dans l'enfance chez presque tous les patients. Quant aux complications oncologiques, elles sont absentes, tous les patients ayant moins de 50 ans. L'interprétation du délai diagnostique est également partiellement biaisée du fait que trois patientes sont sœurs.

À propos des deux patients atteints de maladie de Gaucher de type 2 et 3, leur évolution a été assez typique. Le premier a présenté dès la naissance en plus d'une thrombopénie et d'une hépatosplénomégalie, une desquamation de la peau ainsi que des troubles neurologiques sévères. Il s'agissait d'une forme particulièrement sévère de la maladie de Gaucher de type 2 appelée forme létale périnatale et pouvant mener entre autres à une atteinte cutanée ainsi qu'à un hydrops fœtal (22, 32). Le diagnostic a été posé rapidement et il est décédé précocement. Le second présentait quant à lui une hépatosplénomégalie sans thrombopénie dès l'âge de 6 mois, accompagnés d'un retard psychomoteur et développemental, de troubles de la déglutition, d'un strabisme et de troubles oculomoteurs et finalement d'épilepsie réfractaire. Le diagnostic a été posé à 10 mois et il est décédé à 2,5 ans d'une infection respiratoire directement liée à ses troubles neurologiques malgré son traitement par imiglucérase.

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec maladie de Gaucher suivis aux Cliniques Saint-Luc

Type	Type 1	Type 2	Type 3
<b>Sexe</b>			
Femme	5	1	0
Homme	0	0	1
<b>Antécédents familiaux</b>			
Consanguinité	4	0	0
Membre(s) de la famille atteint(s)	3	0	0
<b>Age des 1ers symptômes</b>			
< 2 ans	2	1	1
2 ans à 15 ans	3	0	0
<b>Hépatosplénomégalie</b>			
Splénomégalie	4	1	1
Hépatomégalie	5	1	1
<b>Thrombopénie (&lt; 150.000 plaquettes/<math>\mu</math>L)</b>	5	1	0
<b>Complications osseuses</b>			
Fractures	2	0	0
Retard de croissance	1	0	0
<b>Délai diagnostique</b>			
< 1 an	4	1	1
> 1 an	1	0	0
<b>Praticien ayant posé le diagnostic</b>			
Hématologue	2	1	0
Pédiatre	5	0	1
<b>Méthode diagnostique</b>			
Ponction de moelle	4	1	0
DBS	1	0	0
Activité de la $\beta$ -glucocérébrosidase	5	1	1
Test génétique	0	0	1
<b>Traitement</b>			
Aglucérase	2	0	0
Imiglucérase	5	0	1
Aucun	0	1	0
<b>Splénectomie</b>			
Oui	1	0	0
Partielle	1	0	0
<b>Décès</b>	0	1	1

## RECOMMANDATION PRATIQUES

- Le diagnostic de maladie de Gaucher devrait être évoqué face à toute splénomégalie et/ou thrombopénie inexpliquée. Une ferritine majorée et des anomalies au niveau des immunoglobulines (composé monoclonal – hypergammaglobulinémie) sont fréquemment observées.
- Elle est particulièrement fréquente chez les patients d'origine juive ashkénaze.
- Le recours aux algorithmes de diagnostic récemment validés est recommandé.
- Le traitement de substitution enzymatique devrait être mis en place sans délai afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients. Les traitements par voie orale représentent une alternative pour certains patients sous certaines conditions.
- Une splénectomie doit être évitée dans la mesure du possible.
- Un dépistage familial est recommandé.

### Sites Internet d'intérêt concernant la maladie de Gaucher

<https://gaucheralliance.org/>

[https://gaucheralliance.org/fr/information/about\\_gaucher](https://gaucheralliance.org/fr/information/about_gaucher)

<https://www.vml-asso.org/gaucher>

<https://www.gaucherfrance.fr/mes-symptomes/>

<https://www.shire.fr/patients/therapeutic-areas/la-maladie-de-gaucher>

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds\\_-\\_maladie\\_de\\_gaucher.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/pnds_-_maladie_de_gaucher.pdf)



Une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins de 1 personne sur 2000. Entre 6000 à 8000 maladies rares sont identifiées. En Belgique, environ 700 000 personnes sont concernées, et 60 000 à 100 000 ont besoin de soins spécifiques. Souvent, les patients et leur médecin traitant se retrouvent démunis face aux pathologies et aux difficultés qu'elles impliquent. Afin d'aider les patients dans leur recherche du meilleur interlocuteur et leur permettre un accès plus aisé aux consultations, les Cliniques universitaires Saint-Luc ont mis en place une structure organisationnelle : l'Institut des maladies rares.

Bienvenue sur le site de l'Institut des Maladies rares des Cliniques universitaires Saint-Luc !

<http://www.institutdesmaladiesrares.be/>

## RÉFÉRENCES

1. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 114844, "Gaucher disease"; [updated 2015 Apr 15, cited 2017 Apr 4]; [about 8 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114844>.
2. Lee JY, *et al.* Clinical and genetic characteristics of Gaucher disease according to phenotypic subgroups. *Korean J Pediatr.* 2012; 55(2): 48-53.
3. Cappellini MD. Gaucher Disease Precetorship. A call to action for hematologists. 2017. Milan, Italy.
4. Mistry PK, *et al.* Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among Hematologists–Oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007; 82(8): 697-701.
5. Poorthuis BJ, *et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999; 105(1-2): 151-6.
6. Mistry PK, *et al.* A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011; 86(1): 110-115.
7. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. "Chapter 146 : Gaucher Disease" [updated 2014, cited 2017 April 4]. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Available from <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62643884>.
8. Kaye EM, *et al.* Type 2 and type 3 Gaucher disease: A morphological and biochemical study. *Ann Neurol.* 1986; 20 (2): 223-230.
9. Weinreb NJ, *et al.* Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008; 83(12): 896-900.
10. Genzyme Gaucher Registry, 2006 Annual Report.
11. Wenstrup RJ, *et al.* Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol.* 2002; 75 (suppl.1): A2-A12.
12. Marcucci G, *et al.* Gaucher Disease and Bone Manifestations. *Calcified Tissue International.* 2014; 95(6): 477-494.
13. Bembi B, *et al.* Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002; 75 (suppl.1): A37-A44.

14. Pastores, GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000; 2(2): 175-180.
15. Kaplan, P, *et al.* The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(6): 603-8.
16. Goker-Alpan O, *et al.* Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet.* 2004; 41(12): 937-940.
17. Oeda T, *et al.* Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(12): 3306-3313.
18. de Fost M, *et al.* Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2006; 36(1): 53-58.
19. Arends M, *et al.* Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013; 161(6): 832-842.
20. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: An on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2013; 50(3): 212-217.
21. Charrow J, *et al.* The gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000; 160(18): 2835-2843.
22. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease, in: *GeneReviews, M.P. Adam, et al., Editors.* 2000, University of Washington, Seattle: Seattle (WA).
23. Charrow J, *et al.* The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genetics.* 2007; 71(3): 205-211.
24. Motta I, *et al.* A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2016; 96(4): 352-359.
25. Cox TM, *et al.* Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(3): 319-36.
26. Stirnemann J *et al.* A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Molecul Sci.* 2017; 18(2): 441.
27. Andersson HC, *et al.* Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005; 7(2): 105-10.
28. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP asbl).
29. Pastores GM, Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003. 12(2): 273-81.
30. Grosbois B, *et al.* Treatment of Gaucher disease: enzyme replacement therapy and emerging therapies (chemical chaperone and gene therapy). *Ann Biol Clin (Paris).* 2006; 64(6): 600-2.
31. Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of Gaucher disease treatment options. *Hosp Pharm.* 2016; 51(7): 553-563.
32. Stirnemann J. *et al.* A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017(18); 441: 1-30
33. Dahl M., *et al.* Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Mol Ther.* 2015; 23(5): 835-844.

#### Conflit d'intérêts

DC a assisté à un preceptorship du Professeur Maria Domenica Cappellini sponsorisé par la Société Sanofi Genzyme.

#### AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie Adulte et Institut des Maladies Rare, B- 1200 Bruxelles

#### CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

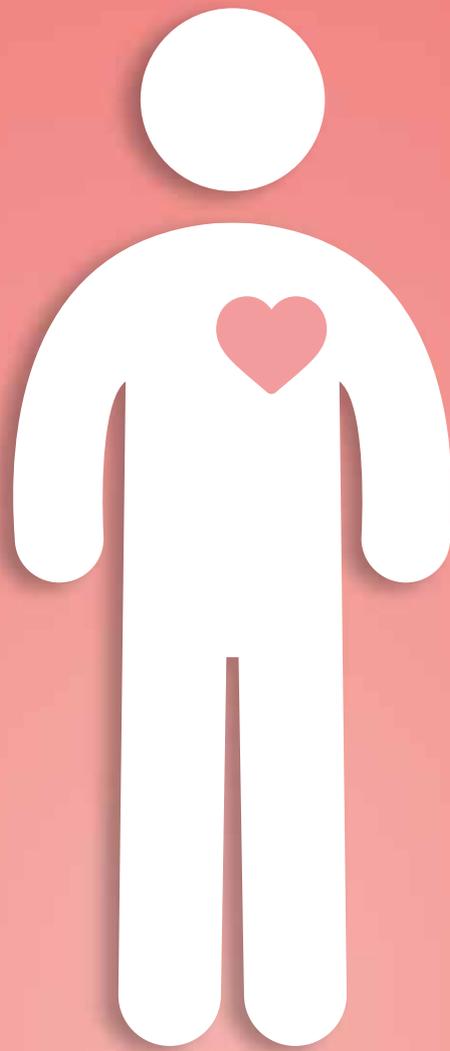
Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'hématologie adulte,

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

<http://www.institutdesmaladiesrares.be/>



THANK YOU

**REAL HEROES DON'T WEAR CAPES.  
THEY WEAR MOUTH MASKS, APRONS AND GLOVES.  
THEY WORK IN HOSPITALS,  
PHYSICIAN OFFICES AND PHARMACIES.  
THANK YOU FOR BEING OUR**

*Superheroes*

# Troubles génito-sexuels après un accident vasculaire cérébral : état des lieux

Morgane Chalon<sup>1</sup>, Irina Tacu<sup>2</sup>, Agnieszka Gierasimowicz-Fontana<sup>1,2</sup>, Marie-Dominique Gazagnes<sup>3</sup>, Eric Durand<sup>1</sup>

## Post-stroke sexual dysfunction: an update

Sexuality and intimacy are essential aspects of an individual's quality of life. Sexual dysfunction is an underestimated and undervalued complication of stroke. The issue is often fudged by patients and sparsely discussed by health professionals. The cause of post-stroke sexual dysfunction is multifactorial, including neuro-anatomical, physical, psychological, and cultural factors. The resumption of sexual life is part of the post-stroke recovery goals. The diagnosis and treatment of sexual dysfunction should undeniably be part of the rehabilitation process. In this narrative review, we explored the literature pertaining to sexuality in stroke patients and discussed the health professional's behavior towards sexual rehabilitation. The articles were selected based on a PubMed research using the keywords "stroke", "sexuality", "stroke rehabilitation", "sexuality after stroke" as well as combinations of these keywords. The results of this review are presented herein.

### KEY WORDS

Sexuality, stroke, rehabilitation, sexual dysfunction

La sexualité et l'intimité font partie des multiples facettes essentielles à la qualité de vie des adultes. La dysfonction sexuelle est l'une des complications d'un accident vasculaire cérébral (AVC) la plus sous-estimée et la plus sous-évaluée. Elle est souvent tue par les patients et très peu, voire pas du tout abordée par les professionnels de la santé. La cause de la dysfonction sexuelle après un accident vasculaire cérébral est d'origine multifactorielle, impliquant des facteurs anatomiques, des facteurs physiques, psychologiques et culturels. Le retour à une sexualité fait partie des objectifs de récupération après un AVC. Le diagnostic de la dysfonction sexuelle et son traitement doivent faire partie de la rééducation et la réadaptation après un AVC. Dans cette revue narrative, nous analysons la littérature concernant la sexualité de patients ayant été victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Nous abordons également l'attitude des professionnels de la santé vis-à-vis de la sexualité au sein de cette population. Les articles pertinents ont été identifiés en utilisant la base de données Pubmed avec l'aide des mots clés tels que « stroke », « sexuality », « stroke rehabilitation », « sexuality after stroke », ainsi que leurs combinaisons. Nous présentons ici les résultats de cette recherche bibliographique concernant la sexualité des patients après un AVC, les facteurs de risque influençant la sexualité et les pistes existantes de réadaptation sexuelle disponibles.

## What is already known about the topic?

Post-stroke sexual dysfunctions are well-known complications. They have a multifactorial cause and require a multidisciplinary approach. As sexuality is a taboo, sexual rehabilitation faces several obstacles.

## What does this article bring up for us?

It provides a synthesis of the challenges encountered in the management of sexuality and intimacy in stroke survivors.

## Que savons-nous à ce propos ?

Les dysfonctions sexuelles au décours d'un accident vasculaire cérébral sont connues. Leur étiologie est multifactorielle et nécessite une prise en charge multidisciplinaire. La sexualité étant un sujet tabou, la réadaptation sexuelle de ces patients se heurte à de multiples barrières

## Que nous apporte cet article ?

Il fait une synthèse des défis de la prise en charge de la vie sexuelle et intime des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral.

## INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la deuxième cause de décès et la troisième cause de handicap dans le monde chez les adultes. L'incidence des AVC augmente avec l'âge. La proportion des AVC chez les plus jeunes générations est en augmentation. Le taux d'AVC chez les individus de 55 ans et moins a augmenté de 13 % dans les années 1990 à 18.6% en 2005 (1). Entre 20 et 30 % des accidents vasculaires cérébraux se déclarent chez les patients de moins de 65 ans (2). Cette situation est préoccupante car il s'agit de personnes de prime abord en bonne santé et actives sur le plan sexuel, qui peuvent vraisemblablement être victimes des différentes conséquences d'un AVC (3).

L'incidence annuelle belge par 100 000 habitants a été estimée à 185 pour les AVC et 93 pour les AIT, sans différence significative entre les femmes et les hommes. On compterait chaque année en Belgique 18 875 habitants touchés par un AVC (4). Par ailleurs, en 2017, les accidents vasculaires cérébraux étaient la cause de 7,56 % des décès en Belgique (hommes et femmes confondus) (5).

Un accident vasculaire cérébral peut avoir des conséquences sur diverses fonctions comme le langage, la vue, la compréhension, la mémoire, la force musculaire, la coordination ou encore l'équilibre. Une prise en charge multidisciplinaire est la norme.

Les séquelles d'un accident vasculaire cérébral entraînent des degrés variables de déficiences et handicaps, parfois faibles jusque sévères. La prise en charge des séquelles physiques et psychologiques après un accident vasculaire cérébral est largement documentée. Cependant, peu de recherches ont été consacrées à l'impact d'un accident vasculaire cérébral sur la sexualité.

La sexualité fait partie intégrante du fonctionnement des hommes et des femmes de tous les âges, et elle est pourtant ignorée ou très peu discutée dans le processus de réadaptation. Cela est particulièrement vrai pour les survivants d'un AVC qui sont plus âgés et qui présentent une plus grande déficience fonctionnelle. Or, nous savons maintenant que les survivants d'un AVC présentent une diminution de l'activité sexuelle et une augmentation de la dysfonction sexuelle (6).

L'objectif principal de la rééducation est de permettre au patient de retrouver son autonomie en coordonnant tous les moyens nécessaires visant à prévenir ou bien réduire au minimum les conséquences fonctionnelles, physiques, psychologiques, sociales et économiques des déficiences et des incapacités (7). Il a donc paru légitime de réaliser ce travail sur AVC et sexualité.

## OBJECTIF

L'objectif de cette revue de la littérature est de mettre en avant l'état des connaissances autour de la sexualité et la fonction sexuelle chez les patients, adultes de plus de 18 ans, après un accident vasculaire cérébral ; d'explorer les associations entre ces changements dans la sexualité et les facteurs cliniques, anatomiques, et psychosociaux ; ainsi que lister les différentes pistes de réadaptation sexuelle existantes.

## MÉTHODE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Les articles pertinents ont été identifiés en utilisant la base de données Pubmed (depuis son instauration jusque 2019) avec les mots clés suivants : « sexuality after stroke ». Après la lecture du titre et de l'abstract, nous avons sélectionné les études relatives aux dysfonctions sexuelles chez des patients après un AVC. Afin d'optimiser le nombre et la qualité des articles sélectionnés sur le sujet, la sélection du type d'article (« review » et « clinical trial ») a été utilisée. Une recherche additionnelle a également été menée sur Pubmed avec les combinaisons suivantes : « stroke AND sexuality » et « stroke AND sexuality AND rehabilitation ». Des articles additionnels ont été identifiés via les listes de références des articles précédemment identifiés dans cette base de données. Critères d'inclusion : seules les études menées sur les humains ont été retenues. Les études publiées en français ou en anglais, les études qualitatives ainsi que les études de cohortes ont également été retenues. Critères d'exclusion : les études expérimentales et sur animal n'ont pas été recherchées. Les études de type « case report », les opinions d'experts ou encore les lettres à l'éditeur n'ont pas été retenues. Nous n'avons pas sélectionné les études publiées dans une autre langue que le français ou l'anglais.

La 5<sup>ème</sup> édition du *Braddom's physical medicine and rehabilitation* a été consultée.

## RÉSULTATS QUANTITATIFS DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons sélectionné 26 articles à l'issue de cette recherche bibliographique. Parmi ces 26 articles, il y avait 8 revues de littérature (dont une revue d'articles qualitatifs uniquement), 2 revues narratives, 3 études de cohortes, 2 études cas-contrôle, 4 études « cross-sectionnal », 6 études qualitatives et une étude randomisée contrôlée en simple aveugle. Une étude s'intéressait uniquement aux femmes victimes d'un AVC et une autre étude s'intéressait uniquement aux hommes victimes d'un AVC, toutes les autres études s'intéressaient aux deux genres.

## ANALYSE QUALITATIVE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

### LA DYSFONCTION SEXUELLE : DÉFINITION

La dysfonction sexuelle est une des déficiences de l'AVC la plus sous-estimée et la plus sous-évaluée. Sur le plan clinique, la dysfonction sexuelle comprend une diminution de la libido, une difficulté et/ou une incapacité à éjaculer, une difficulté et une incapacité à avoir une érection, un manque ou une absence de lubrification vaginale ou encore une dysfonction orgasmique. La littérature disponible sur ce sujet suggère une prévalence assez large entre 20 à 75 % (8). De nombreuses études ont été menées pour tenter de comprendre comment un accident vasculaire cérébral pouvait impacter la sexualité de ces patients. Toutes les études ont exploré les modifications de la sexualité au sein de populations hétérosexuelles.

### LES LOCALISATIONS NEURO-ANATOMIQUES ET LA DYSFONCTION SEXUELLE

Les différentes études menées n'ont pas permis d'établir un consensus sur les conséquences directes d'un AVC sur la fonction sexuelle en fonction de la latéralité et la localisation de l'accident vasculaire cérébral. Cependant, certaines d'entre elles se sont concentrées sur l'association éventuelle entre la dysfonction sexuelle et certaines localisations de lésion cérébrale. Le thalamus particulièrement pourrait jouer un rôle dans l'érection pénienne et la sexualité plus généralement. Durant l'excitation sexuelle, l'érection pénienne induite par l'ocytocine, est médiée par un influx de calcium dans les neurones ocytocinergiques dans le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus. Le NPV est considéré comme le point cardinal entre le système nerveux autonome central et périphérique. L'ocytocine active également les neurones dopaminergiques du système mésolimbique qui est impliqué dans la fonction érectile (8).

L'hémisphère droit semblerait avoir un rôle dominant dans la libido et la fonction érectile. Certaines études neuro-anatomique fonctionnelles démontrent une augmentation du flux sanguin cérébral dans l'hémisphère droit lors de différentes étapes de performance sexuelle, mesuré au PET-scan, après une stimulation sexuelle du pénis. Les lésions pariétales droites entraînent fréquemment une négligence de l'hémicorps gauche. Ces patients répondraient difficilement aux sensations érotiques à cause de l'héminégligence sensorielle et spatiale ainsi qu'à cause des troubles sensitifs (8). À notre connaissance, la littérature ne dispose pas d'études s'intéressant au lien entre les patients droitiers ou

gauchers ayant présenté un AVC et la dysfonction sexuelle post-AVC.

L'hypo sexualité survient plus fréquemment lors d'un accident vasculaire cérébral. Cependant, l'hypersexualité est également décrite, particulièrement lors d'une lésion du lobe temporal, un infarctus subthalamique ou un infarctus thalamique bilatéral. Les structures fronto-limbiques auraient un rôle important dans le comportement sexuel. L'hypersexualité serait le résultat d'une réaction hypermétabolique dans le système limbique frontal (8).

### LES PROFILS DE DYSFONCTION SEXUELLE : DIFFÉRENCES ET SIMILITUDES ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES

La dysfonction sexuelle est une constatation courante chez l'homme et la femme après un AVC. La dysfonction érectile et éjaculatoire sont les manifestations cliniques les plus fréquentes chez les hommes. D'après la revue de littérature de Grenier-Genest, les taux de dysfonction érectile varient entre 28 % et 75 % selon les échantillons étudiés ; les taux de dysfonction éjaculatoire varient entre 64,5% et 70 % selon les études (3).

Les femmes expérimentent le plus souvent une dysfonction orgasmique et des difficultés de lubrifications. Suivant les études et les échantillons évalués, les taux de dysfonction orgasmique peuvent atteindre 77,5%, ainsi que le manque de lubrification vaginale varie de 50 % à 77 % (3).

Une diminution significative de la fréquence de l'activité sexuelle est observée chez les deux sexes récupérant d'un AVC. Entre 14% et 50% des patients arrêtent toutes activités sexuelles pendant les trois premiers mois post-AVC, correspondant à la période d'hospitalisation (9). Certains survivants décrivent n'avoir aucune activité sexuelle quelle qu'elle soit jusqu'à un an après l'accident vasculaire cérébral (10).

La littérature dépeint une baisse globale de la satisfaction sexuelle après un AVC chez les deux genres (9).

### LES FACTEURS AYANT UN IMPACT SUR LA SEXUALITÉ APRÈS UN AVC

Un accident vasculaire cérébral, en fonction du territoire touché par la lésion cérébrale, peut causer un déficit moteur (hémiparésie ou hémiplégie), un déficit sensitif, une héminégligence, une aphasie, une hémianopsie, une atteinte des nerfs crâniens, etc...

Le déficit moteur, la spasticité ou encore la douleur sont des barrières physiques à l'intimité et l'activité sexuelle. Les troubles sensitifs font également partie

des conséquences d'un AVC qui représentent un frein à une intimité. Ces patients se retrouvent moins enclins à répondre à une stimulation érotique du côté touché. Ces troubles entraînent un moindre confort et des difficultés de positionnement du patient, le rendant moins enclin à embrasser, stimuler ou encore initier une relation sexuelle (9).

La dépendance aux activités de la vie quotidienne (AVQ) est significativement associée au niveau d'activité sexuelle. La diminution de la fréquence des rapports sexuels est positivement corrélée au degré du handicap physique et au niveau de dépendance dans les AVQ (11). En outre, certaines études, s'intéressant aux patients post-AVC avec un faible handicap voire pas de handicap séquellaire (mRS entre 0 et 2), ont montré une baisse significative de l'activité sexuelle chez ces personnes (12,13). Cela suggère que les facteurs contribuant à des difficultés dans le domaine de la sexualité et de l'intimité après un AVC sont le plus probablement multifactorielles (9). L'échelle modifiée de Rankin, parmi d'autres, est utilisée afin d'évaluer le niveau d'indépendance fonctionnelle des patients en fonction des activités de la vie quotidienne par rapport à avant l'AVC.

L'incontinence urinaire est une complication très gênante pouvant se déclarer après un accident vasculaire cérébral. L'hyperactivité détrusorienne et l'incontinence par impériosité sont les causes les plus fréquentes d'incontinence urinaire après un AVC, provoquées par une perturbation directe des processus neuro-mictionnels qui mènent à l'inhibition de la contraction vésicale. La prévalence oscille entre 37 et 90 % selon les études. L'hypoactivité détrusorienne à la suite d'un AVC a également été décrite et oscille entre 21 à 35 % selon les études. Ce type d'incontinence se déclarerait à la suite d'un AVC aigu à cause d'une perte initiale du tonus vésical (14). L'existence d'une vessie neurogène hyperactive est corrélée à un âge avancé, au sexe masculin et à un score plus élevé de l'échelle modifiée de Rankin (mRS) (15). La vessie neurogène hyperactive chez les hommes semble être significativement associée à une augmentation de la prévalence de la dysfonction érectile, réduisant l'activité sexuelle ainsi que la satisfaction sexuelle à cause des symptômes urinaires (16).

Les facteurs psychologiques contribuent à l'étiologie de la dysfonction sexuelle après un accident vasculaire cérébral. La dépression est fréquemment observée chez les survivants d'un AVC. La dysfonction érectile post-AVC est corrélée à la sévérité des symptômes de la dépression tant chez l'homme que chez la femme (17,18).

L'étude de Lever et Prior, qui s'intéresse uniquement à la sexualité des patientes victimes d'un AVC, met en avant que les séquelles secondaires à l'AVC peuvent

toucher à l'image corporelle, et représenter un facteur psychologique sous-jacent à la dysfonction sexuelle. Les limitations physiques séquellaires sont vécues par les patientes comme une atteinte à « l'image de soi » et à une perte d'identité (19).

Les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral présentent souvent des comorbidités, tel que l'hypertension artérielle ou encore le diabète, qui influencent la fonction sexuelle chez ces patients. La dysfonction sexuelle augmente parmi les patients présentant d'autres problèmes de santé au préalable (8,9).

Les médicaments prescrits pour gérer les comorbidités d'un accident vasculaire cérébral, contribuent vraisemblablement à la dysfonction sexuelle post-AVC de ces patients. Beaucoup d'agents antihypertenseurs peuvent inhiber les érections en diminuant la pression artérielle caverneuse de manière concomitante. Certains d'entre eux, comme les bêtabloquants, peuvent diminuer le désir sexuel. Les antidépresseurs agissent sur la plasticité cérébrale et améliorent la récupération post-AVC et ils sont dès lors largement prescrits. La dysfonction sexuelle est néanmoins un effet secondaire possible connu des antidépresseurs et plus particulièrement des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (8,20). Les antipsychotiques peuvent influencer les taux de prolactine et dès lors influencer la fonction sexuelle (8,21).

La plupart des partenaires, ne recevant aucune information concernant la sexualité après un accident vasculaire cérébral, suppose que l'activité sexuelle n'est pas encouragée (6). Les partenaires sont déstabilisés car leur rôle au sein de la relation change, surtout quand ils passent de l'état de partenaire intime à celui du soignant. Ce changement de rôle est particulièrement frappant chez les partenaires femmes des survivants d'un AVC. Les partenaires expriment un sentiment de frustration et de désespoir sur leur vie future (22). Une étude récente menée par Fugl-Meyer rapporte que les épouses des survivants d'AVC se disent satisfaites dans leur vie de famille et leur relation avec leur mari pour 80 % d'entre-elles un an après l'AVC, le pourcentage de satisfaction diminue autour des 50 % à 6 ans après l'AVC. Cette même étude montre également que moins de 33 % des épouses se disent satisfaites dans leur vie sexuelle à un an et à 6 ans après l'AVC de leur partenaire (23).

## LA RÉADAPTATION SEXUELLE

Les recommandations cliniques pour la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux publiés en 2017 par la « Stroke Foundation » stipulent que les patients survivants d'un AVC et leurs partenaires devraient avoir l'opportunité d'aborder le sujet de

l'intimité sexuelle avec un professionnel de la santé compétent ; et pouvoir recevoir des informations écrites concernant l'intimité, la sexualité et la dysfonction sexuelle après un AVC (24). En effet, la sexualité devrait être abordée dans le cadre d'une approche centrée sur la personne dans le processus de rééducation. Cela n'est malheureusement pas toujours le cas.

La trajectoire naturelle de la récupération de la dysfonction sexuelle n'est pas bien documentée, ne permettant pas de déterminer un pronostic précis (8).

La littérature indique plusieurs barrières freinant la rééducation sexuelle dans les établissements de soins : le manque de formation des équipes sur le sujet, l'inconfort de l'équipe à aborder le thème de la sexualité, qui est exacerbé par le manque de connaissances des équipes sur le sujet, le manque de ressources, ou encore la peur d'embarrasser le (la) patient (e). Il y a un tabou autour de la sexualité empêchant d'aborder ce sujet au même titre qu'un autre. Beaucoup de professionnels de la santé considèrent que c'est au patient de poser la question s'il en ressent le besoin car il s'agit de questions privées (7,25). Cet inconfort à aborder le sujet est partagé par les patients eux-mêmes qui craignent d'être jugés par leurs préoccupations ; de plus ils ne savent pas vers qui se tourner pour adresser leurs questions. L'aphasie peut également être une barrière empêchant les patients de partager leurs inquiétudes au sujet de la sexualité post-AVC.

Les patients craignent également d'aborder le sujet avec leur partenaire de peur d'être rejeté ou encore de les surcharger ; car en effet dans certaines situations, le partenaire endosse souvent le rôle d'aide-soignant / d'aidant (7).

Les aspects culturels peuvent également influencer la perception de la sexualité. L'Organisation Mondiale de la Santé confirme que la manière dont la santé sexuelle est abordée dans différents pays est largement déterminée par la culture, liée à la construction de genre et de religion, le tout renforcé par la politique (26).

Selon Stein *et al.*, 81 % des patients rapportent avoir reçu des informations insuffisantes au sujet de la sexualité post-AVC ; 60 % d'entre ces patients expriment préférer recevoir ces conseils sur l'intimité et la sexualité par un médecin. 26.5 % auraient aimé recevoir ces conseils après la sortie de l'hospitalisation (27). Les patients aimeraient recevoir les informations sur la sexualité via différentes sources : des brochures, des DVD ou encore directement via un professionnel de la santé. Selon Prior *et al.*, 30 % des patients participant au questionnaire de l'étude voulaient recevoir des informations relatives à la sexualité après l'AVC

mais seulement 8,2 % d'entre eux ont reçu les informations. Par ailleurs, les participants préféraient recevoir ces informations par un médecin dans une conversation privée en la présence ou non de leur partenaire (28).

Le moment choisi pour aborder la question de la sexualité est également délicat. Généralement, les patients ne désirent pas recevoir les informations concernant la sexualité dans la phase aiguë de la revalidation car leur attention est centrée sur leur survie et leur récupération motrice lors de la phase aiguë (6). Rosenbaum *et al.* proposent d'aborder le sujet directement après la sortie de l'hospitalisation (9). Stein *et al.* indiquent que le moment opportun va dépendre d'une personne à l'autre et dès lors une stratégie individualisée serait préconisée (27). Même si le moment approprié reste un point encore débattu, la littérature s'accorde sur l'importance de pouvoir fournir un minimum d'information sur la sexualité et la santé sexuelle aux patients victimes d'un AVC durant le processus de réhabilitation (3).

#### LES PROGRAMMES D'INTERVENTION EXISTANTS

Il existe différents programmes de réadaptation sexuelle créés pour aider les professionnels de la santé à aborder et évaluer la sexualité de patients souffrant de diverses pathologies, y compris neurologiques. Ces programmes offrent aux professionnels de la santé une structure systématique pour intégrer la sexualité dans les processus de réadaptation sexuelle.

Le modèle PLISSIT (*Permission, Limited Information, Specific Suggestion, and Intensive Therapy*), développé dans les années 1970 par Annon, propose une structure de travail pour les professionnels de la santé comprenant 4 étapes : premièrement, l'opportunité de parler de la sexualité au sein de la réadaptation est proposé au patient par les soignants eux-mêmes ; deuxièmement, des informations en petite quantité sont fournies au sujet de l'impact de leur affection neurologique sur leur fonction sexuelle ; troisièmement, des suggestions spécifiques peuvent être proposées aux patients concernant la gestion des difficultés rencontrées lors de la sexualité et dans l'intimité ; et finalement, les professionnels de la santé peuvent référer les patients à des services appropriés si les troubles sont conséquents et sévères (3,29).

Le modèle Ex-PLISSIT, proposé en 2006 par Davis & Taylor, contrairement au modèle précédent, encourage les professionnels de la santé à s'assurer que les informations concernant la sexualité et la réadaptation sexuelle ont bien été comprises et intégrées lors de chaque étape (3).

Le modèle BETTER (*Bring the topic, Explain concerns,*

*Tell about resources, Timing, Educate, and Record*), proposé en 2013 par Steinke *et al.*, suit les mêmes principes généraux tout en ajoutant les informations fournies au patient dans leur dossier médical afin d'assurer un suivi optimal (3).

Un modèle alternatif en 5 étapes a également été proposé par Song *et al.*, en 2011 : premièrement, les informations concernant l'impact de l'affection neurologique sur la sexualité du patient sont fournies ; deuxièmement, les informations générales sur la santé sexuelle sont également fournies ; troisièmement, les préoccupations spécifiques liées à l'AVC sont abordées ; quatrièmement, des suggestions et stratégies sont proposées aux patients pour gérer leur dysfonction sexuelle ; et finalement des questions pour s'assurer que les informations ont bien été intégrées doivent être posées. Ce dernier modèle semble prometteur avec des résultats démontrant une augmentation de la fréquence des rapports sexuels et de la satisfaction sexuelle un mois après le programme (3,29). Ces différents modèles soulignent l'importance pour les professionnels de la santé d'identifier et d'aborder ce sujet de la sexualité avec leurs patients.

Afin d'optimiser la rétention d'information, les professionnels de la santé sont encouragés à utiliser des ressources multi-média comme les présentations PowerPoint, des pamphlets, des vidéos, etc. Les patients semblent préférer recevoir les informations durant un entretien individuel que lors d'une session de groupe (3).

## CONCLUSIONS

Cette analyse de la littérature met en évidence la prévalence élevée de la dysfonction sexuelle après un AVC. Les dysfonctions sexuelles qui touchent autant les hommes que les femmes sont représentées par une diminution de l'activité sexuelle, de la satisfaction sexuelle et de la libido. Il n'y a pas de lien clair établi entre les caractéristiques d'un AVC et la dysfonction sexuelle. Les comorbidités, la médication et les facteurs psychologiques doivent être pris sérieusement en considération car ils ont un impact sur la vie sexuelle des patients victimes d'un AVC. Étant donné la complexité de l'impact de l'AVC, la diversité des problèmes sexuels, ainsi que la diversité des séquelles, une expertise en équipe pluridisciplinaire devrait être disponible ainsi qu'une optimisation des formations des professionnels de la santé en regard de la sexualité.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les dysfonctions sexuelles après un AVC sont fréquentes et doivent être abordées
- La réadaptation sexuelle devrait faire partie intégrante des objectifs de la prise en charge des patients victimes d'un AVC
- Les comorbidités, le traitement médicamenteux, les facteurs psychologiques et les facteurs cliniques doivent être systématiquement pris en considération lors de la réadaptation sexuelle

## RÉFÉRENCES

1. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke. *Neurology*. 2012;79(17):1781-7.
2. Daniel K, Wolfe CDA, Busch MA, McKevitt C. What Are the Social Consequences of Stroke for Working-Aged Adults?: A Systematic Review. *Stroke* 2009;40(6). <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.534487>
3. Grenier-Genest A, Gérard M, Courtois F. Stroke and sexual functioning: A literature review. Moreno A, Gan C, Zasler ND, éditeurs. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(2):293-315.
4. Devroey D, van Casteren V, Buntinx F. Registration of Stroke through the Belgian Sentinel Network and Factors Influencing Stroke Mortality. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):272-9.
5. GBD Compare | IHME Viz Hub <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
6. Schmitz MA, Finkelstein M. Perspectives on Poststroke Sexual Issues and Rehabilitation Needs. *Top Stroke Rehabil*. mai 2010;17(3):204-13.
7. Nilsson MI, Fugl-Meyer K, von Koch L, Ytterberg C. Experiences of Sexuality Six Years After Stroke: A Qualitative Study. *J Sex Med*. 2017;14(6):797-803.
8. Park J-H, Ovbiagele B, Feng W. Stroke and sexual dysfunction - A narrative review. *J Neurol Sci*. 2015;350(1-2):7-13.
9. Rosenbaum T, Vadas D, Kalichman L. Sexual Function in Post-Stroke Patients: Considerations for Rehabilitation. *J Sex Med*. 2014;11(1):15-21.
10. Sexual dysfunction and disability. In: Braddom's Physical.
11. Sjögren K, Fugl-Meyer AR. Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res*. 1982;26(4):409-17.

12. Cheung RTF. Sexual Functioning in Chinese Stroke Patients with Mild or No Disability. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(2):122-8.
13. Tamam Y, Tamam L, Akil E, Yasan A, Tamam B. Post-stroke sexual functioning in first stroke patients: Post-stroke sexual functioning. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):660-6.
14. Mehdi Z, Birns J, Bhalla A. Post-stroke urinary incontinence. *Int J Clin Pract.* 2013;67(11):1128-37.
15. Itoh Y, Yamada S, Konoeda F, Koizumi K, Nagata H, Oya M, et al. Burden of overactive bladder symptom on quality of life in stroke patients. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(5):428-34.
16. Irwin DE, Milsom I, Reilly K, Hunskaar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Overactive Bladder Is Associated with Erectile Dysfunction and Reduced Sexual Quality of Life in Men. *J Sex Med.* 2008;5(12):2904-10.
17. Kimura M, Murata Y, Shimoda K, Robinson RG. Sexual dysfunction following stroke. *Compr Psychiatry.* 2001;42(3):217-22.
18. Korpelainen JT, Nieminen P, Myllylä VV. Sexual Functioning Among Stroke Patients and Their Spouses. *Stroke.* 1999;30(4):715-9.
19. Lever S, Pryor J. The impact of stroke on female sexuality. *Disabil Rehabil.* 2017;39(20):2011-20.
20. Heuschling A. Accident vasculaire cérébral : de la prise en charge précoce à la rééducation. *Rev Med Brux.* 2013;6.
21. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet.* 2007;369(9560):512-25.
22. McGrath M, Lever S, McCluskey A, Power E. How is sexuality after stroke experienced by stroke survivors and partners of stroke survivors? A systematic review of qualitative studies. *Clin Rehabil.* 2019;33(2):293-303.
23. Fugl-Meyer K, Nilsson M, Koch L, Ytterberg C. Closeness and life satisfaction after six years for persons with stroke and spouses. *J Rehabil Med.* 2019;51(7):492-8.
24. InformMe -Clinical Guidelines for Stroke Management 2017. <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017>
25. Richards A, Dean R, Burgess GH, Caird H. Sexuality after stroke: an exploration of current professional approaches, barriers to providing support and future directions. *Disabil Rehabil.* 2016;38(15):1471-82.
26. Vikan J, Nilsson M, Bushnik T, Deng W, Elessi K, Frost-Bareket Y, et al. Sexual health policies in stroke rehabilitation: A multi national study. *J Rehabil Med.* 2019;51(5):361-8.
27. Stein J, Hillinger M, Clancy C, Bishop L. Sexuality after stroke: patient counseling preferences. *Disabil Rehabil.* 2013;35(21):1842-7.
28. Prior S, Reeves N, Peterson G, Jaffray L, Campbell S. Addressing the Gaps in Post-Stroke Sexual Activity Rehabilitation: Patient Perspectives. *Healthcare.* 2019;7(1):25.
29. Hall J. Sexuality and stroke: the effects and holistic management. *Br J Nurs.* 2013;22(10):556-9.

---

## AFFILIATIONS

1. Département de Médecine physique et réadaptation, Centre hospitalier universitaire Brugmann, site Horta, Université Libre de Bruxelles
2. Département de Médecine Physique et Réadaptation, CHU Brugmann, site Reine Astrid
3. Département de Neurologie, Centre hospitalier universitaire Brugmann, Université Libre de Bruxelles

## CORRESPONDANCE

**Dr. MORGANE CHALON**

Département de Médecine Physique et Réadaptation  
 CHU Brugmann, site Horta  
 Place Arthur Van Gehuchten 4  
 B-1020 Bruxelles  
[morgane.chalon@chu-brugmann.be](mailto:morgane.chalon@chu-brugmann.be)

**Splénomégalie  
avec ou sans  
Thrombocytopénie**  
...

**Douleurs  
neuropathiques  
inexpliquées,  
Hypertrophie  
ventriculaire gauche,  
Protéinurie**  
...



**Et si c'était l'un de vos patients ?**

### LES MALADIES LYSOSOMALES



Reconnaître



Diagnostiquer



Traiter au plus tôt

**VOUS** pouvez faire la différence !



**Suivez les formations en ligne**  
accréditées pour en savoir plus sur la maladie de

**FABRY**



**GAUCHER**



# La maladie systémique à IgG4, une cause rare de pancréatite aiguë sévère

Rhita Bennis<sup>1</sup>, Tatiana Roy<sup>2</sup>, Yves Nang Atto<sup>3</sup>, Michel Ides Colin<sup>4</sup>

## Systemic IgG4 disease, a rare cause of severe acute pancreatitis

Autoimmune pancreatitis (AIP) remains little known. It is part of the differential diagnosis of acute non-alcoholic, non-biliary pancreatitis. The clusters of arguments in favor of type 1 AIP diagnosis are the clinical profile (male aged 50-70), the imaging (diffusely enlarged, "sausage-like", pancreas), the elevation of serum IgG4 beyond the threshold of 135 mg/dl, the histological criteria and the disease corticosteroid sensitivity. Type 1 AIP is a component of the systemic IgG4 disease. Lymphadenopathies, pancreatitis and tubulointerstitial nephritis are the most frequent pathologies occurring in IgG4 disease. The evolution is often favorable following treatment with corticosteroids. Given the risk of relapse, a follow-up is necessary. The purpose of this article is to highlight the major elements leading to the diagnosis and treatment of type 1 AIP.

### KEY WORDS

Acute pancreatitis, type 1 autoimmune pancreatitis, IgG4-related systemic disease (IgG4-RSD), diagnosis criteria, treatment

Les pancréatites auto-immunes (PAI) restent peu connues et font partie du diagnostic différentiel des pancréatites aiguës non alcooliques-non biliaires. Les faisceaux d'arguments en faveur du diagnostic de PAI de type 1 sont le profil clinique type (âge masculin, âge entre 50 et 70 ans), l'image radiologique (pancréas en saucisse œdématisé), l'élévation des IgG4 sériques au-delà du seuil de 135 mg/dl, les critères histologiques et la corticosensibilité de l'affection. La PAI de type 1 fait partie de la maladie systémique à IgG4, dont les trois atteintes les plus fréquentes sont les adénopathies, les pancréatites et les néphrites tubulo-interstitielles. L'évolution est le plus souvent favorable suite au traitement par corticoïdes. Le suivi est nécessaire au vu du risque de rechute. Le but de cet article, illustré par une vignette clinique, est de mettre en évidence les éléments majeurs orientant vers le diagnostic de la PAI de type 1 et sa prise en charge.

### Que savons-nous à ce propos ?

La pancréatite auto-immune de type 1 est caractérisée par une atteinte pancréatique fibrosante et inflammatoire associée à une élévation spécifique des IgG4 sériques, ainsi qu'à des atteintes possibles d'autres organes. L'infiltration de plusieurs organes par des plasmocytes IgG4+ définit la maladie systémique à IgG4 (*IgG4-related sclerosing disease*). Le diagnostic de PAI 1 est facilement évoqué face à un gros pancréas saucisse et une élévation du taux sérique des IgG4 > 135 mg/dl. Au vu de l'hétérogénéité des cas, Les critères ICDC établis par consensus international en 2011 permettent de standardiser le diagnostic en reprenant 5 critères : l'imagerie pancréatique parenchymateuse et canalaire, les critères sérologiques, l'atteinte d'autres organes, les critères histologiques pancréatiques et la réponse favorable à la corticothérapie. Les critères différencient les preuves de niveau 1 et 2.

### Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de récapituler le bilan étiologique face à une pancréatite aiguë d'origine indéterminée ainsi que de faciliter la reconnaissance et la prise en charge d'une pancréatite auto-immune de type 1, faisant partie du cadre de la maladie systémique à IgG4.

### What is already known about the topic?

Type 1 autoimmune pancreatitis is characterized by fibrosing and inflammatory pancreatic involvement associated to specific elevation of serum IgG4, and potential damages to other organs. The infiltration of several organs by IgG4 + plasma cells is what defines the diagnosis of IgG4-related systemic disease (IgG4-RSD). The diagnosis of AIP 1 is easily evoked in the presence of an enlarged sausage-like pancreas and elevation of serum IgG4 level > 135 mg.

Given the heterogeneity of cases, the International Consensus Diagnostic Criteria established by an international consensus in 2011 allow to standardize the diagnosis based on 5 criteria: pancreatic parenchymal and ductal imaging, serological criteria, involvement of other organs, histological pancreatic criteria and positive response to corticotherapy. The criteria differentiate the levels of evidence 1 and 2.

### What does this article bring up for us?

Based on an atypical and rare clinical case, this article summarizes the etiological assessment of acute pancreatitis of indeterminate cause and facilitates the recognition as well as the management of type 1 autoimmune pancreatitis, one of the manifestations of IgG4-RSD.

**MOTS-CLÉS** ► Pancréatite aiguë, pancréatite auto-immune de type 1, maladie systémique à IgG4, critères diagnostiques, traitement

## INTRODUCTION

Les pancréatites aiguës restent majoritairement d'origine alcoolique ou biliaire. Après exclusion de ces causes, des étiologies plus rares sont recherchées telles qu'une origine obstructive non lithiasique, dysmétabolique (hypertriglycéridémie, hypercalcémie), infectieuse, médicamenteuse, ischémique ou encore génétique. Les pancréatites auto-immunes (PAI) restent souvent méconnues. Celles se manifestent le plus souvent de façon chronique. Les PAI de types 1 et 2 sont deux formes anatomo-pathologiques distinctes liées à des profils cliniques différents (1). La pancréatite auto-immune de type 1 est suspectée sur base de l'imagerie (imagerie en coupe et écho-endoscopie), du dosage sérique de l'IgG4 et de la rémission par corticothérapie. La pancréatite auto-immune de type 1 entre dans le cadre de la maladie systémique à IgG4, caractérisée par l'atteinte de plusieurs organes par le même infiltrat fibro-inflammatoire confirmé par les critères histologiques (2). La pancréatite auto-immune de type 2 est, au contraire, limitée au pancréas, touche souvent des patients plus jeunes, ne possède pas de marqueur diagnostique sérique spécifique et présente généralement une évolution favorable sans corticothérapie. À travers une courte description d'un cas clinique atypique, nous aborderons la démarche diagnostique de la PAI 1 ainsi que sa prise en charge.

## VIGNETTE CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un patient de 47 ans admis aux urgences pour un malaise associé à une douleur abdominale intense et diffuse, une anurie de 48 heures et des vomissements incoercibles durant depuis 1 semaine. Le patient ne prend aucun médicament et n'a pas d'antécédents alcool-tabagiques. L'examen clinique à l'admission montre une tachycardie, une hypertension artérielle sans signes de choc et une sensibilité abdominale diffuse avec absence de péristaltisme. La biologie sanguine à l'admission montre une élévation de la lipasémie à 220 UI/L (x2,8N), une créatininémie à 5.8 mg/dl (x5N), une majoration des LDH à 713 UI/L (x1.5N), une CRP à 13 mg/dl avec une hyperleucytose importante à 29 000 GB/mm<sup>3</sup>.

Le CT Scan abdominal à l'admission, sans produit de contraste à cause de l'insuffisance rénale aigue, confirme une pancréatite sévère de catégorie E dont l'étiologie est alors toujours inconnue. Le scanner montre une tuméfaction globale pancréatique. Il n'y a pas de dilatation des voies biliaires et aucun calcul n'est visualisé. L'absence de dilatation du canal pancréatique principale exclut également une obstruction tumorale. Les échographies abdominales répétées réduisent la probabilité d'une origine lithiasique non détectée

Figure 1. Scanner à blanc à l'admission



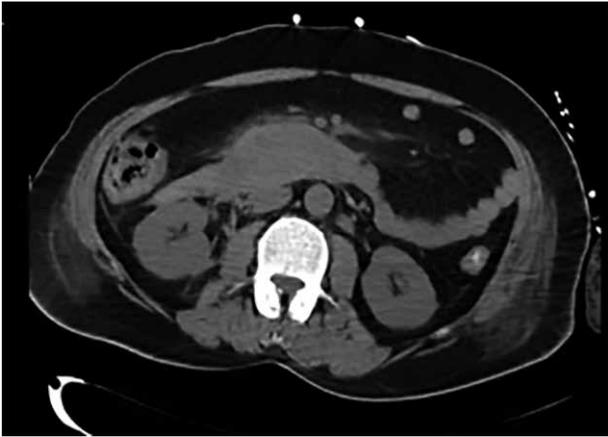
*Tuméfaction globale pancréatique associée à des effusions péri-pancréatiques masquant son contour et englobant le cadre duodénal. Les coulées sont hyperdenses et évoquent une nature hémorragique. Importantes coulées intéressant les fascias antérieurs du rein droit. Pas de bulles d'air au sein des coulées*

Devant l'aggravation clinique du patient (majoration de la lipasémie et de la CRP) et l'ensemble du bilan négatif, une cause auto-immune est suspectée par le gastro-entérologue. Le dosage sérique de l'Ig4 est majoré à 2 851 mg/dl (x21N), soit un taux remarquablement élevé confirmant une pancréatite auto-immune de type 1 (PAI).

Le bilan complémentaire par imagerie comprend une écho-endoscopie. Les images endoscopiques obtenues montrent une ductite, un aspect d'angiocholite associé à un parenchyme pancréatique hypo-échogène appuyant le diagnostic de PAI. Il n'y a pas d'adénopathies ni de lésions suspectes de néoplasie. Elles confirment l'absence de lithiasie vésiculaire ou cholédocienne.

La biopsie péri-papillaire à la recherche d'un infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+ à l'immunohistochimie s'est révélée non concluante sur base du seul tissu duodénal prélevé sans tissu pancréatique obtenu. En somme, les explorations montrent un taux sérique anormalement élevé d'IgG4, associées à des images morphologiques typiques des pancréatites auto-immunes. Aucun argument pour une origine néoplasique n'est retenu. La corticothérapie est débutée, avec amélioration clinique rapide et évolution progressive vers une atrophie pancréatique typique

Figure 2



À gauche, scanner abdominal à 1 semaine de l'admission où on note un élargissement du pancréas et une perte de la lobulation (**aspect typique de pancréas saucisse**). À droite, cliché obtenu après 16 semaines de corticothérapie avec évolution vers l'atrophie pancréatique

L'insuffisance rénale aiguë présente à l'admission ne s'améliore pas après hyperhydratation. Cependant dès l'installation de la corticothérapie, on note une évolution favorable de la fonction rénale ce qui laisse suspecter la présence d'une atteinte rénale de l'IgG4-Related systemic disease (IgG4-RSD). 3 mois après le début de l'affection on observe une normalisation de l'imagerie pancréatique. L'évolution clinique et biologique est favorable, justifiant une surveillance simple du patient avec contrôles réguliers.

## DISCUSSION

### BILAN ÉTIOLOGIQUE FACE À UNE PANCRÉATITE AIGÛE (PA)

- Alcoolisme chronique (40%)
- Maladie lithiasique (40%) : une origine biliaire doit être évoquée systématiquement et en premier lieu. Elle sera suspectée sur base du contexte clinique et biologique, particulièrement en présence de lithiase, de signes de cholécystite ou de dilatations des voies biliaires. Néanmoins le diagnostic de microlithiase pourrait être responsable de nombreuses PA dites idiopathiques, dont le diagnostic est posé à distance.
- Maladies infectieuses : de nombreux virus, bactéries et parasites peuvent causer une PA. Citons le campylobacter jejuni, la leptospirose, les ascaris, le coxsacki virus, l'entérovirus, le CMV, l'EBV, le HIV et les oreillons. Ces causes peuvent être évoquées devant un contexte fébrile ou des signes d'infections (anamnèse, éosinophilie, manifestations systémiques). Le bilan s'appuiera sur les sérologies sanguines.
- Pancréatites non alcooliques et non biliaires (non A non B) : les causes de pancréatites non

A non B représentent environ 20% des cas de pancréatite aiguë dans les pays occidentaux. Elles sont généralement liées à des processus inflammatoires chroniques liées à des processus inflammatoires chroniques d'origines diverses : obstructive, dysmétabolique (hypercalcémie et hypertriglycéridémie), génétiques ou par atteinte auto-immunitaire, isolée ou systémique. Les pancréatites aiguës d'origine médicamenteuse sont peu répandues et souvent bénignes. Des listes détaillées de médicaments responsables sont disponibles dans la littérature.

### PROFIL CLINIQUE DE LA PAI DE TYPE 1

La PAI 1 est très fréquent en Asie, (>90% des séries japonaises), et représente moins de 20% des séries occidentales (2). Il s'agit d'une pathologie rare, mais probablement très sous-diagnostiquée. L'âge du diagnostic se situe classiquement entre 50 et 70 ans. Il existe une prédominance du sexe masculin (2). Les atteintes cliniques varient : ictère par compression de la voie biliaire principale rétro pancréatique, forme pseudo-tumorale, pancréatite aiguë –rare-, diabète ou insuffisance pancréatique exocrine (2). Les atteintes extra-pancréatiques isolées ou associées sont multiples, synchrones ou espacées dans le temps. Le cas rapporté est atypique de par sa présentation aiguë et très sévère, alors que les pancréatites auto-immunes sont souvent chroniques. Néanmoins la forte élévation de l'IgG4 sérique (x20N) est totalement compatible avec une atteinte systémique à IgG4.

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DE LA PAI DE TYPE 1

Le diagnostic certain repose sur 5 critères : les critères d'imagerie pancréatique parenchymateuse et canalaire, les critères sérologiques de l'IgG4,

l'atteinte d'autres organes, les critères d'histologie pancréatique et la réponse à la corticothérapie. Les 5 critères ICDC (*International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune pancreatitis*) détaillés ont été établis en 2011 par l'association internationale de pancréatologie (3) (Tableau 1).

L'imagerie dispose d'une place importante dans la suspicion de PAI 1. Le signe parenchymateux typique est le gros pancréas « saucisse » (tête du pancréas > 3cm, queue du pancréas > 2 cm d'épaisseur) avec prise de contraste retardée. L'existence d'un anneau périphérique hypodense ou hypointense sous-capsulaire est quasi pathognomonique (3,4).

Les signes écho-endoscopiques typiques évocateurs de la PAI sont la ductite caractérisée par une sténose du canal pancréatique principale sans dilatation en

amont, la cholangite définie par un épaississement de la voie biliaire principale, l'œdème hypoéchogène péri-glandulaire pancréatique et l'hétérogénéité du parenchyme pancréatique hypoéchogène (3,4).

Le prélèvement guidé par écho-endoscopie est essentiel pour le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique en cas de suspicion de PAI de présentation focale pseudo-tumorale (dilatation du CPP < 5mm en amont de la masse ou autres signes d'alarmes). L'aiguille de 22G standard ne donne que rarement le diagnostic histologique (critères 1H ou 2H) (4,5). Les nouvelles aiguilles capables de fournir des fragments pancréatiques pour étude histopathologique (20G coupante, 19G, 22G coupante) permettraient d'améliorer le diagnostic histologique de PAI (4).

**Tableau 1. Diagnostic d'une PAI de type 1 probable ou certaine reprenant les critères ICDC 2011 (3,4)**

Critères ICDC	Niveau 1	Niveau 2
<b>Signes parenchymateux</b> (Parenchymal pancreatic imaging)	<u>Critères 1P</u> : Aspect typique d'élargissement diffus du pancréas associé à une prise de contraste retardée	<u>Critères 2P</u> : Image indéterminée ou atypique : Hypertrophie segmentaire ou focale avec prise de contraste retardée
<b>Signes canaux</b> (Ductal pancreatic imaging)	<u>Critères 1D</u> : Sténose longue unique > 1/3 de la longueur du canal pancréatique principal, Pas dilatation en amont	<u>Critères 2D</u> : Sténose segmentaire ou focale du CPP Pas de dilatation d'amont ou < 5mm
<b>Sérologie</b> (Serology)	<u>Critère 1S</u> : Taux d'IgG 4 > 2N (>2.79g/l)	<u>Critère 2S</u> : Taux d'IgG4 entre 1-2N
<b>Atteinte d'autres organes</b> (Other organ Involvement)	<u>Critères 1 OOI</u> : <b>Preuves radiologiques typiques avec ≥ 1 critère :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sténose des voies biliaires intrahépatiques ou de la voie biliaire principale proximale et distale</li> <li>Fibrose rétro-péritonéale</li> </ul> <b>Ou</b> <b>Histologie d'atteinte extra-pancréatique remplissant ≥ 3 critères suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>infiltration lympho-plasmocytaire positive au marquage sans infiltration granulocytaire</li> <li>Fibrose storiforme</li> <li>Veinulite oblitérante</li> <li>Abondance (&gt;10 cellules/HPF) de cellules IgG4</li> </ul>	<u>Critères 2 OOI</u> : <b>Preuves radiologiques ou morphologiques ≥ 1 des critères :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>élargissement symétrique des glandes papillaires ou lacrymales</li> <li>Preuve radiologique d'une atteinte rénale décrite en association avec l'AIP</li> </ul> <b>Ou</b> <b>Histologie d'atteinte extra-pancréatique, y compris biopsies endoscopiques de canaux biliaires remplissant les 2 critères suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltration lymphoplasmocytaire positive à l'immunomarquage sans infiltration granulocytaire</li> <li>Abondance (&gt;10 cellules/HPF) de cellules IgG4</li> </ul>
<b>Histologie du pancréas</b> (Pancreatic Histology)	<u>Critère 1H</u> : <b>LPSP (pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire), biopsie principale avec min. 3 critères suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>infiltration <b>péri-ductulaire</b> lympho-plasmocytaire sans infiltration granulocytaire</li> <li>Fibrose storiforme</li> <li>Veinulite oblitérante</li> <li>Abondance (&gt;10 cellules/HPF) de cellules IgG4+</li> </ul>	<u>Critère 2H</u> : <b>LPSP (pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire), biopsie principale avec min. 2 critères suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>infiltration <b>péri-ductulaire</b> lympho-plasmocytaire sans infiltration granulocytaire</li> <li>Veinulite oblitérante</li> <li>Fibrose storiforme</li> <li>Abondance (&gt;10 cellules/HPF) de cellules IgG4+</li> </ul>
<b>Rt Réponse à la corticothérapie</b> (Response to Steroid therapy)	<u>Critère Rt</u> : Sous traitement par corticothérapie, Guérison rapide de la PAI (<2semaines) au niveau de l'imagerie(P,D) Amélioration des marqueurs (S) au niveau des manifestations pancréatiques ou pancréatiques Amélioration clinique	

## Bases du diagnostic d'une PAI de type 1 Certaine

Histologie	Imagerie	Réponse à la corticothérapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Imagerie : <ul style="list-style-type: none"> <li>typique (1P) ou atypique (2P)</li> </ul> </li> <li>Preuves collatérales nécessaires:</li> <li>3 critères H de niveau 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si imagerie typique (1P) Preuves collatérales nécessaires : N'importe quel critère de niveau 1 ou 2</li> <li>Si imagerie atypique (signes parenchymateux niveau 2), preuves collatérales nécessaires : 2 critères de niveau 1 ou 1 critère de niveau 2 + 2D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imagerie : indéterminée (2P)</li> <li>Preuves collatérales nécessaires : Options <ul style="list-style-type: none"> <li>1S</li> <li>1 OOH + Rt</li> <li>1D + 2S</li> <li>2 OOH</li> <li>2H + Rt</li> </ul> </li> </ul>

### PAI de type 1 vraisemblable

- **Imagerie : indéterminée (2P)**
- **Preuves collatérales :**
  - 2 S
  - 2 OOH
  - 2H + Rt

### SUSPICION DE MALADIE SYSTÉMIQUE À IGG4+

La PAI de type 1 peut être associée à une atteinte multi-organique dans le cadre d'une maladie systémique à IgG4, contrairement à la PAI de type 2 (ducto-centrique idiopathique) le plus souvent isolée ou uniquement associée à une maladie intestinale chronique (Rectocolite ulcéro-hémorragique ou Crohn). La maladie systémique à IgG4 est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organes définies au niveau histologique par une infiltration lymphoplasmocytaire IgG4+, le plus souvent associée à une élévation sérique des IgG4. De nombreuses atteintes extra-pancréatiques sont décrites (Figure 3). La liste des manifestations est encore en augmentation dans la littérature (6).

Figure 3. Résultats de la cohorte nationale française de la maladie à IgG4 en 2011



- **Abréviations :** PAI : pancréatite auto-immune ; NIT : néphrite tubulo-interstitielle ; PTI : pseudo-tumeur inflammatoire ; FRP : fibrose rétro-péritonéale ; CS : cholangite sclérosante
- Résultats sur un total de 75 patients inclus (6).

La néphrite tubulo-interstitielle associée aux IgG4 est l'atteinte d'organe la plus fréquente après la pancréatite. Elle est le plus souvent retrouvée chez des patients avec une élévation particulièrement importante des IgG4 sériques. Sa manifestation clinique peut être une hématurie, une protéinurie généralement tubulaire ou une insuffisance rénale d'aggravation progressive (7). L'imagerie par scanner ou IRM peut révéler une pseudotumeur inflammatoire, des lésions rénales éventuellement bilatérales ou des hypodensités multiples. La preuve du diagnostic d'IgG4-RSD par biopsie d'un organe affecté reste essentielle dans la plupart des cas, sauf certaines PAI caractéristiques remplissant les autres critères typiques.

### PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE SYSTÉMIQUE À IGG4

Il n'existe pas de critères validés pour le diagnostic de maladie systémique à IgG4 en raison de la rareté et de la grande hétérogénéité des cas. Au niveau biologique, les principales anomalies retrouvées dans la littérature sont une hypergammaglobulinémie chez 80% des patients et une élévation des Ig4 sériques > 135 mg/dl. Pour le diagnostic de PAI 1, ce seuil discriminant présente une sensibilité de 75% (1). Au-delà de 270 mg/dl (critère ICDC de niveau 1), la spécificité est de 99%. Le taux d'IgG4 est significativement plus élevé chez les patients développant plusieurs atteintes d'organes (6). Le taux d'IgG4 décroissant significativement après traitement, il peut être utilisé comme marqueur pour monitorer la réponse thérapeutique et l'activité de la maladie (3). Il existe néanmoins des formes cliniques séronégatives (2). En 2015, le consensus d'experts réunis pour le symposium IgG4-RSD établissait que l'évaluation la plus fiable de l'affection était basée sur une approche reprenant l'entièreté de l'histoire clinique, un examen clinique rigoureux, des tests biologiques spécifiques et des études radiologiques adaptées. La confirmation diagnostique par biopsie d'un organe atteint est fortement recommandée pour l'exclusion de malignité ou d'autres atteintes mimant la pathologie (7).

Le traitement de référence de l'Ig4-RSD est la corticothérapie. Tous les patients avec une forme active et symptomatique doivent être traités. L'évolution pouvant être spectaculaire après quelques jours de traitement, la corticosensibilité fait donc partie des critères diagnostiques de la PAI. Les résultats morphologiques obtenus après corticothérapie sont la restitution *ad integrum* de la glande pancréatique dans 65% des cas et une atrophie parenchymateuse et/ou des anomalies canalaire définitives dans 35% des cas (6).

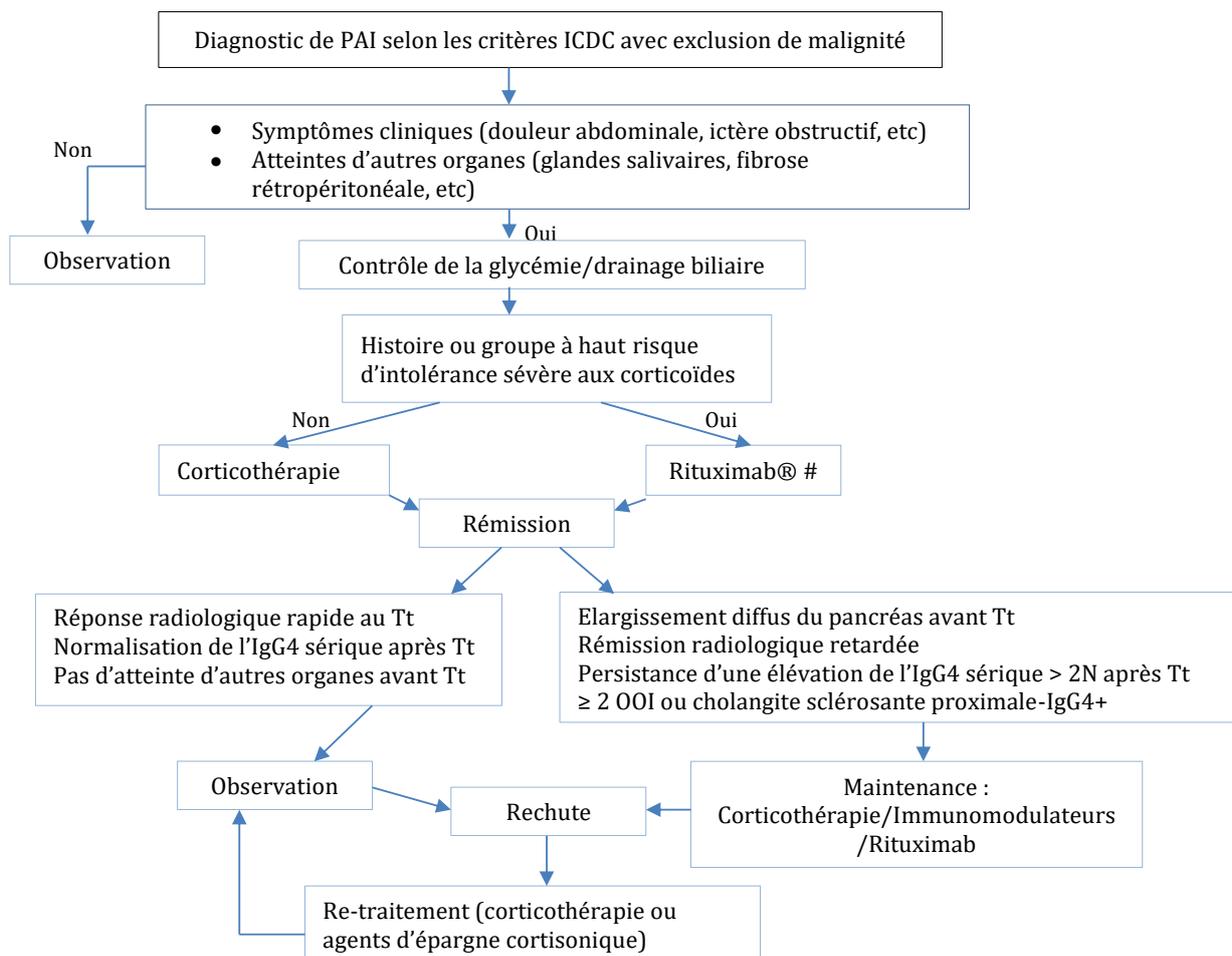
Le dernier consensus international de 2016 a introduit un algorithme de traitement pour la pancréatite auto-immune de type 1 (Figure 4). Il recommande une dose initiale de prednisone de 0.6 -1.0mg/kg/jour pendant une durée de 2 à 4 semaines (niveau de preuve A) (8). Cette dose initiale recommandée est identique pour la maladie systémique à IgG4 selon le consensus de 2015 (9). Une dose minimale de 20mg/jour est souvent nécessaire pour induire une rémission (niveau B). Après l'induction de la corticothérapie à haute dose, le schéma dégressif proposé est une diminution

de 5 à 10mg/jour chaque 1 à 2 semaine jusqu'à la dose de 20 mg/jour suivi d'une diminution de 5mg toutes deux semaines (niveau B). Un autre mode de traitement acceptable est une dose de 40 mg/jour pendant 4 semaines suivie d'une baisse par palier de 5mg/semaine jusqu'à l'arrêt. La durée totale du traitement de rémission devrait durer généralement 12 semaines (niveau de preuve A).

Les rechutes de PAI de type 1 sont fréquentes. Le caractère diffus de l'atteinte pancréatique, la forte élévation de l'IgG4 sérique et une atteinte initiale de plus de deux organes sont considérés comme des facteurs de risque de rechute (8). La surveillance est clinique (ictère, douleurs), biologique (tests hépatiques, glycémie, lipasémie inutile) et par imagerie en coupe (IRM). Le taux d'IgG4 s'il était élevé est contrôlé à 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois puis tous les 6 mois. L'imagerie peut être contrôlée à 2 semaines, 3 mois et 6 mois (4).

En cas de première rechute, les immunosuppresseurs en association avec une corticothérapie à dose d'induction sont le plus souvent utilisés (4).

Figure 4. Consensus international pour le traitement de la pancréatite auto-immune de type 1 2016 (8)



#si le Rituximab n'est pas disponible, les immunomodulateurs peuvent être utilisés.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La pancréatite auto-immune de type 1 est une cause rare de pancréatite non-alcoolique non-biliaire, surtout chez les hommes entre 50 et 70 ans, présentant typiquement un ictère ou des douleurs pancréatiques.

Au niveau des examens complémentaires, un gros pancréas « en saucisse » révélé à l'imagerie est quasi pathognomonique et l'élévation du taux sérique des IgG4 > 135 mg/dl augmente significativement la conviction clinique.

Il faut également rechercher les atteintes extra-pancréatiques sur le plan clinique et radiologique,

qui sont d'autres voies d'entrées dans la maladie systémique à IgG4.

Le traitement de référence est la corticothérapie, qui devrait être proposé comme test thérapeutique chez les patients présentant des répercussions cliniques ou biologiques.

Il est important d'exclure au préalable une pathologie néoplasique.

## RÉFÉRENCES

1. Rebours M, Lévy P. Les deux formes de la pancréatite auto-immune. *Press Med.* 2012 ; 41 : 580-592.
2. Ebbo M, Grados A *et al.* Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente? Mise au point et revue de la littérature. *Rev Med Intern.* 2012 ; 33 : 23-34.
3. Shimosegawa T, Chri S *et al.* International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 352-358.
4. Laurent Palazzo « La pancréatite auto-immune. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2017/pancreatite-auto-immune-pai/>.
5. Mizuno N, Bhatia V *et al.* Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS guided trucut biopsy: a comparison study with EU-FNA. *J Gastro-enterol.* 2009 ; 44: 742-750.
6. Ebbo M, Daniel L, Sève P *et al.* Ig4 related systemic disease in French cohort. Results of a Multicenter Registry. *Medicine revue.* 2012 ; 91(1) : 49-56.
7. Tao Su *et al.* Concurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Medicine.* 2017; 96-20.
8. Okazai K, Chari ST, Frulloni L *et al.* International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2017; 17(1):1-6.
9. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL *et al.* International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-Related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 ; 67 : 1688-1699.
10. Zhang YL, Wang ZF, Chen N. Expression of serum IgG4 in patients with different diseases. *Beijing Da Xue Xue bao Yi Xue Ban.* 2017 Dec 18; 49(6):961-63.
11. Nahon K, Levy Ph, Ruzniewski Ph. Pancréatite auto-immune: une nouvelle cause de pancréatite chronique. *La lettre de l'hépatogastro-entérologie.* 2004 ; 4-5 (7) : 187-190.
12. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366: 539-51
13. Vonlaufen A, Frossard JL. La pancréatite auto-immune. *Rev Med Suisse.* 2010 ; 6 : 1662-1666.

## AFFILIATIONS

1 Biologie clinique, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

2 Département de Biochimie médicale, Cliniques Saint-Pierre, B-1340 Ottignies

3 Service de Gastro-entérologie, CHR, B-7000 Mons

4 Service d'Endocrino-diabétologie, CHR, B-7000 Mons

## CORRESPONDANCE

Dr. RHITA BENNIS

Université Catholique de Louvain  
Département de Biologie clinique  
rhita.bennis@uclouvain.be

**trulicity**  
dulaglutide en injection hebdomadaire

# Demonstrated **primary** and **secondary CVD** **prevention**<sup>§</sup> in patients with type 2 diabetes<sup>1-3</sup>

Trulicity®, a simple approach  
to a 1<sup>st</sup> injectable

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

§ MACE-3 = non-fatal myocardial infarct, 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 either ≥ 50 years with prior CV disease or either ≥ 60 years with ≥ 2 CV risk factors, treated with standard of care.

**REWIND**<sup>®</sup>  
Trulicity CV Outcomes Trial

**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 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de l'SGLT2 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'autosurveillance 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/1,73m<sup>2</sup>). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) 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 d'oubli, 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 hypoglycémiant. 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; peu fréquent : ≥ 1/1 000; rare : ≥ 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 : Fréquence 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, cholestyctite. **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<sup>er</sup> 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 21,2 %), 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 avec 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 antidulaglutide, 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 antidulaglutide présentent généralement des titres faibles; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antidulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antidulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antidulaglutide. **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 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 (www.afmps.be ou adversereudreactions@afmps.be), Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 WANDOEUVRE 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 **10. DATE DE MISE À 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<sub>1c</sub> > 7,5%, traités pendant au moins 3 mois avec un ou plusieurs antidiabétiques, y compris la metformine et un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Trulicity® ne peut pas être associé à une gliptine, une gliflozine ou tout autre inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4.

Lilly

# Piège de la médecine diagnostique : une cause rare d'ulcères des membres inférieurs

Eva Larrañaga, Jean-Baptiste Nicolas, Julian Muguera<sup>1</sup>

## Pitfall of diagnostic medicine: an uncommon cause of legs ulcers

Calciphylaxis is an uncommon and complex syndrome characterized by the occlusion of micro-vessels within the subcutaneous tissue, resulting in painful ischemic skin ulcers. Its prognosis is poor, and the disease is associated with a high mortality rate. This rare condition usually affects patients with chronic kidney disease, but it may also occur in patients with normal kidney function. The pathogenesis of calciphylaxis is unlikely to be linked to vascular calcifications, which are frequently seen in the general population. Therapeutic guidelines are still lacking, whereas recent studies have improved the understanding of the condition's physiopathology, enabling us to expect encouraging therapeutic approaches. Through a clinical case, this paper highlights the condition's diagnostic difficulties and discusses its physiopathology, as well as treatment procedures.

### KEY WORDS

Calciphylaxis, calcific non-uremic arteriopathy, risk factors, sodium thiosulfate

La calciphylaxie, ou artériopathie calcifiante est un syndrome rare et complexe, se manifestant par une micro-angiopathie occlusive dans le tissu adipeux sous-cutané, entraînant des lésions cutanées ischémiques nécrosantes très douloureuses. Le pronostic est mauvais et le taux de mortalité important. Ce syndrome atteint majoritairement des patients souffrant d'insuffisance rénale, mais peut parfois, de manière encore plus exceptionnelle, se développer chez des patients avec une fonction rénale normale. La physiopathologie ne semble pas être liée aux calcifications vasculaires rencontrées fréquemment dans la population générale. Il n'y a pas, à ce jour, de recommandations claires concernant l'attitude thérapeutique, mais des études récentes ont permis d'élucider certains aspects physiopathologiques qui pourraient augurer de thérapies prometteuses. À travers une vignette clinique, nous abordons la difficulté diagnostique d'un tel syndrome, les mécanismes physiopathologiques impliqués et les démarches diagnostiques et thérapeutiques à envisager.

## Que savons-nous à ce propos ?

- La calciphylaxie est une maladie rare, de très mauvais pronostic, et souvent sous diagnostiquée car méconnue. Une fois suspectée, une biopsie est nécessaire pour poser le diagnostic. Il n'y a pas de lignes de conduite clairement établies concernant l'attitude thérapeutique. La prise en charge se doit d'être multidisciplinaire, et comprend le contrôle des facteurs de risque associés, la gestion de l'analgésie et des soins de plaies, ainsi que l'utilisation de certains agents pharmaco-actifs

## Que nous apporte cet article ?

- Cet article rappelle les caractéristiques cliniques et les facteurs de risque de la calciphylaxie. Il résume les mécanismes physiopathologiques élucidés à ce jour et décrit les options thérapeutiques.

## What is already known about the topic?

- Calciphylaxis is an uncommon condition with poor prognosis, commonly under-diagnosed, as it is poorly known. Once suspected, skin biopsy is required for diagnostic confirmation. Therapeutic guidelines are still lacking. A multi-disciplinary approach is recommended, including control of associated risk factors, analgesics, wound management, as well as use of pharmacological agents.

## What does this article bring up for us?

- This article summarizes the clinical characteristics of calciphylaxis and its risk factors, reviews the condition's physiopathology and explains its therapeutic approaches. This article seeks to raise awareness about this rare and challenging condition, as clinical suspicion is decisive for early diagnosis and optimized treatment.

## VIGNETTE CLINIQUE

Un homme âgé de 61 ans est hospitalisé pour prise en charge de plaies ulcéro-nécrotiques des membres inférieurs, évoluant depuis un an. La douleur est insomnante et non contrôlée malgré une antalgie de palier III. Les plaies se sont aggravées après un traitement par antagoniste de la vitamine K (Sintrom®). Celles-ci s'accompagnent d'une importante altération de l'état général (asthénie, anorexie, fonte musculaire) et d'un déclin fonctionnel majeur, le patient est grabataire depuis un an.

Les antécédents du patient sont dominés par une possible polyarthrite rhumatoïde (non érosive et séronégative), une hypertension artérielle, une embolie pulmonaire compliquant une thrombose veineuse profonde bilatérale (immobilisation prolongée sur tassement vertébral), une fibrillation auriculaire paroxystique, et une hépatopathie d'origine éthylique avec suspicion de cirrhose non confirmée (pas de biopsie hépatique ou de fibroscan réalisés). Son traitement habituel comporte : méthylprednisolone (depuis de nombreuses années), bisoprolol, lisinopril, énoxaparine, paracétamol, fentanyl et clonazépam.

À l'examen clinique, on retrouve des plaies ulcéreuses, nécrotiques, fibrineuses, localisées au niveau de la face antéro-interne des deux jambes (Figure 1a et 1b). On note également une atrophie musculaire majeure et un *livedo reticularis*. Les paramètres vitaux sont normaux.

L'analyse biologique montre un syndrome inflammatoire avec une CRP à 41mg/L, une anémie et une thrombopénie modérées (Hb 10mg/dL et 120.000 plaquettes/ $\mu$ L), la formule leucocytaire est neutrophilique. La fonction rénale est normale: l'urée est à 24mg/dL et la créatinine à 0,55mg/dL. Il existe une hypo-albuminémie à 24g/L et une cholestase anictérique avec des phosphatases alcalines à 228U/L (nl 38-126) ainsi que des gammaGT à 205UI/L (nl 15-73). Carence en vitamine D (<8ng/mL) avec PTH majorée à 111ng/L (nl < 53). La calcémie corrigée et la phosphatémie se trouvent dans des valeurs normales. Les tests de coagulation ne sont pas altérés. Les marqueurs de l'auto-immunité (facteur rhumatoïde, anti corps anti peptides cycliques citrullinés, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) sont négatifs. Il n'y a pas d'argument biologique en faveur d'un syndrome des phospholipides (anticorps anticardiolipines et anticorps anti B2GP1 négatifs, pas d'anticoagulant lupique), le taux de protéines S et C sont diminuées. Le patient n'est pas sous AVK à ce moment-là.

Une échographie-Doppler des membres inférieurs objective une athéromatose calcifiée diffuse de tout le réseau artériel de manière bilatérale, en l'absence d'insuffisance ou de thrombose veineuse.

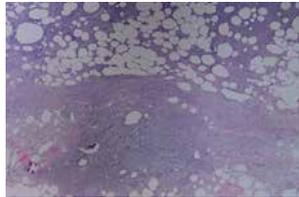
Figure 1a et b. Plaies des membres inférieurs ulcéreuses, nécrotiques, douloureuses, bilatérales à l'admission



L'analyse histologique d'une biopsie cutanée a montré des larges plages de stéatonecrose avec nombreux polynucléaires neutrophiles et la présence de multiples calcifications vasculaires associées à

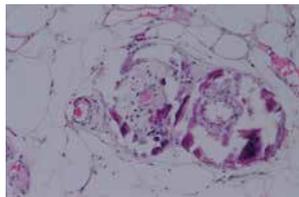
un épaissement intimal, éléments compatibles avec le diagnostic de calciphylaxie (Figure 2a et 2b) (1-3).

**Figure 2a. Biopsie cutanée chirurgicale**



2A - Coloration Hématoxyline-éosine. Grossissement 5x. Présence de plages de stéatonecrose et de nombreux polynucléaires neutrophiles (panniculite).

**Figure 2b. Biopsie cutanée chirurgicale**



2B - Coloration Hématoxyline-éosine. Grossissement 20x. présence de calcifications vasculaires, épaissement intimal, de thrombus de fibrine et panniculite septale.

Sur le plan thérapeutique, une prise en charge multidisciplinaire a été nécessaire : gestion de l'antalgie, suivi régulier en clinique des plaies, optimisation nutritionnelle avec alimentation entérale complémentaire, substitution en vitamine D et vitamine K, kinésithérapie, ainsi qu'un

traitement à base de thiosulfate de sodium en solution intraveineuse à la dose de 25g trois fois par semaine pendant 3 mois. L'évolution fut lente mais favorable : diminution progressive des antalgiques, rééducation à la marche et cicatrisation des plaies (Figure 3a et 3b).

**Figures 3a. Évolution clinique à 3 mois : disparition de la nécrose, début de granulation, antalgie contrôlée**



**Figures 3b. Évolution clinique à 6 mois : épithélialisation, absence de douleur**



## DISCUSSION

La caciphylaxie est une cause rare d'ulcère cutané (1) responsable d'une importante morbi-mortalité (2). Elle est plus fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale - elle est alors dite « urémique », mais peut rarement se manifester chez des patients avec une fonction rénale normale (3) – elle est alors

dite « non urémique ». Les lésions cutanées sont majoritairement situées au niveau des membres inférieurs et parfois au niveau de l'abdomen (3). Son incidence et prévalence exactes sont inconnues (3). Elle est estimée à 35 cas pour 10000 patients dialysés aux États Unis et à 30 cas pour 70000 patients

dialysés en Allemagne (1,3). L'incidence est inconnue pour les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale ou non dialysés (1). L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans, et les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (60-70%) (2). Les patients avec une fonction rénale conservée semblent avoir une meilleure survie (1).

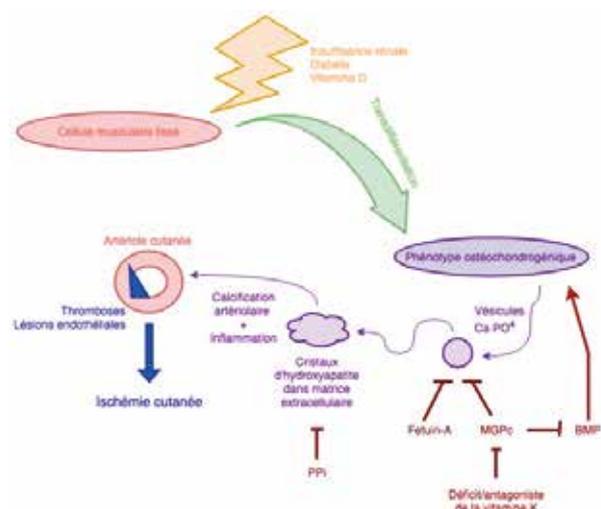
La physiopathologie de la calciphylaxie est mal connue. Néanmoins, une hypothèse validée dans la littérature serait que la présence de calcifications dans les vaisseaux de petit calibre mène à une ischémie à bas bruit, induisant des lésions endothéliales et un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique local (indépendant d'un état pro-coagulant systémique) qui conduit à la formation de micro-thrombi et d'une ischémie cutanée (1). Le développement de calcifications vasculaires semble être un phénomène actif qui dépend de la balance entre agents pro- et anti-calcifiants. Sous l'influence des facteurs extérieurs, les cellules musculaires lisses artériolaires acquièrent un phénotype ostéochondrogénique (1). Ces cellules produisent des vésicules contenant du calcium et du phosphore qui, une fois libérées, précipitent sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.

Parmi les agents pro-calcifiants, l'un des mieux étudiés est la *Matrix Gla Protein* (MGP), une protéine

de la matrice extracellulaire synthétisée par les cellules de l'endothélium et du muscle lisse. Lorsque cette MGP est carboxylée (MGPC), elle inhibe le processus de calcification de manière directe, mais également indirecte en inhibant l'action d'autres facteurs calcifiants comme les *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) - qui participent à la différenciation ostéochondrogénique des cellules musculaires lisses (1). La MGP carboxylée inhibe la calcification et maintient l'intégrité vasculaire. La carboxylation de la MGP est, entre autres, dépendante de la vitamine K (4). Les patients sous antagonistes de la vitamine K, présentent une diminution de la carboxylation de la MGP. Plusieurs études ont mis en évidence le lien entre une carence en vitamine K (antagonistes, apports insuffisants) et le risque de développer une calciphylaxie (4). Il n'y a pas de lien établi à ce jour entre les anticoagulants oraux directs et la calciphylaxie. La *fetuin-A*, participe à la formation de particules de calciprotéine qui transportent des cristaux et participent à l'inhibition de la calcification. L'inflammation chronique diminue le taux de *fetuin-A* (1). Des mutations dans les gènes qui participent à la régulation du métabolisme du pyrophosphate (un autre inhibiteur de calcification) ont également été retrouvées chez les patients souffrant de calciphylaxie (1).

La manifestation clinique principale de la calciphylaxie est la présence de lésions ischémiques cutanées. Initialement ces lésions se présentant sous forme de plaques indurées accompagnées de *livedo reticularis* ou de purpura. Elles sont souvent multiples et bilatérales et progressent très rapidement en ulcères nécrotiques extrêmement douloureux avec un impact majeur sur la qualité de vie. Des calcifications extra-osseuses sont très fréquemment présentes (Figure 5).

Figure 4. Physiopathologie de la calciphylaxie



\*MGPc : *Matrix Gla Protein* calcifiée.  
Ca : calcium.  
PO<sup>4</sup> : phosphate.  
BMP : *Bone Morphogenetic Proteins*.  
PPI : pyrophosphate inhibiteur.

Figure 5. Calcifications vasculaires visibles chez notre patient



	Prix public (€)	VIPO (€)	Actif (€)
XARELTO <sup>®</sup> 15mg 28comp.	72,28	8,00	12,10
XARELTO <sup>®</sup> 15mg 98comp.	229,91	9,90	15,00
XARELTO <sup>®</sup> 20mg 28comp.	72,28	8,00	12,10
XARELTO <sup>®</sup> 20mg 98comp.	229,91	9,90	15,00

says thank you to all healthcare professionals!

La protection pour vos patients FA\* atteints de diabète<sup>1</sup>



À compter du 1er mai, remboursé chez les patients < 65 ans avec facteurs de risques associés :

• Insuffisance cardiaque • Antécédents AVC/AIT

NOUVEAU

- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

NOUVEAUX FORMULAIRES DE REMBOURSEMENT DISPONIBLES SUR LE SITE WEB DE L'INAMI/CIVARS.

\*Prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75 ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. Bansilal S. et al; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.

▼ Ce 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 « 2,5 » et d'un triangle. Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, 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 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 de 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) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du 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 (F) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'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 ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt 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 révascularisation) ; 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. **MCMAP** : 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 pour 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 thérapie 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 thérapie antiplaquettaire n'a pas été évaluée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MCMAP. 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 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 premières 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 et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : 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 relais 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  $\geq$  2,0. Lors des deux premiers jours du 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 la dose suivante. 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 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  $<$  15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 10 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  $<$  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 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  $<$  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 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  $<$  15 ml/min. 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 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. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'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 cardioverosion : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverosion. Pour la cardioverosion 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 cardioverosion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverosion 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 cardioverosion. **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 gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, hémorragie cérébrale, rachidienne ou optique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éxélate, 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'HXF 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 MCMAP par de 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 (6097 patients)** : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients)** : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, d'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 MCMAP (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 » c-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** 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 6,8 % 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, d'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 MCMAP** : 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\*\*. (\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. \*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence de 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 : très fréquent :  $\geq$  1/10 ; fréquent  $\geq$  1/100,  $<$  1/100 ; peu fréquent  $\geq$  1/1000,  $<$  1/1000 ; rare  $\geq$  1/10000,  $<$  1/10000 ; très rare  $\geq$  1/10000,  $<$  1/10000 ; 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 : **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent). Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (œdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent) ; hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypotension, hématomas (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation\*, diarrhée, vomissements\* (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : élévation des transaminases (fréquent), insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines\*, élévation des  $\gamma$ -GT\* (peu fréquent) ; ictère, 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 généralisés), 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\* (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus uréogénital (dont hématurie et hémorragie)\* ; 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\*, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent) ; œdème localisé\* (rare). **Investigations** : élévation de la LDH\*, de la lipase\*, de l'amylase\* (peu fréquent). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, plaie suintante\* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire\* (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). \* Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant 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 pourront 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 inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques 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 anticoagulant. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après division du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Ulguine, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madox - Site internet : www.afms.be - e-mail : adverseregrugations@afgg.afms.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biophysique (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue de Moran, 54 511 VANDEURÉE LIES NANCY CÉDEX, Tél : (+33) 3 83 65 80 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@ohru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvoisy, L-1210 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Site internet : http://www.sante.public.lu/politique-sante/ministre-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/1/08/472025-035, EU/1/08/472024-047, Xarelto 10 mg : EU/1/08/472021-010, EU/1/08/472022-042, Xarelto 15 mg : EU/1/08/472021-010, EU/1/08/472022-042, Xarelto 20 mg : EU/1/08/472021-010, EU/1/08/472022-042, Xarelto 15 mg : EU/1/08/472021-010, EU/1/08/472023-036, EU/1/08/472038, EU/1/08/472048, Xarelto 20 mg : EU/1/08/472017-021, EU/1/08/472024, EU/1/08/472037, EU/1/08/472039, EU/1/08/472049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE 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

Seule la biopsie cutanée permet de confirmer le diagnostic. Histologiquement, la calciphylaxie est caractérisée par la présence de calcifications, d'une hyperplasie intinale et la présence de microthrombi dans les vaisseaux du tissu adipeux sous cutané provoquant des lésions de nécrose ainsi qu'une panniculite septale.

Les facteurs favorisant la calciphylaxie sont repris dans le Tableau 1 (1,5). Un élément déclenchant est probablement nécessaire, en plus de la présence de facteurs favorisant, pour que la calciphylaxie se développe.

**Tableau 1. Facteurs associés au développement d'une calciphylaxie (1,5)**

Insuffisance rénale terminale
Obésité
Diabète sucré
Sexe féminin
Dialyse > 2ans
Calcémie et phosphorémie majorées (en cas de dialyse)
Hyperparathyroïdie (primaire et/ou secondaire par carence en vitamine D)
Excès de suppléments en vitamine D et Calcium (PTH basse, diminution du turnover osseux et majoration calcifications extra osseuses)
Majoration des phosphatases alcalines
Pathologies hépatobiliaires
Déficit en vitamine K
Thrombophilie
Maladies auto-immunes
Cancers métastasés
Syndrome POEMS
Hypo albuminémie
Polymorphismes génétiques
Lésions cutanées (injections sous-cutanées)
Hypotension récurrente
Amaigrissement rapide
Exposition aux UV/aluminium
Médicaments : anti vitamine K, Calcium, Vitamine D, fer, PTH recombinants, corticoïdes.

Il n'y a pas de guidelines thérapeutiques validées, l'attitude thérapeutique (Tableau 2) est donc basée sur l'opinion d'experts.

La littérature concernant la calciphylaxie non

urémique est très pauvre (7). Les lésions histologiques sont semblables aux formes liées à l'insuffisance rénale. Très peu de données sont disponibles à ce jour concernant l'attitude thérapeutique à suivre.

**Tableau 2. Approche thérapeutique multidisciplinaire (1, 2, 6)**

Soins de plaie quotidiens	Obligatoire Contrôle production de fibrine et nécrose. Éviction surinfection.
Chirurgie plastique	Parfois nécessaire : débridement de la nécrose
Oxygène hyperbare	Prometteuse, mais accès difficile et coût élevé
Antibiothérapie prophylactique	NON
Antalgie	Gestion très complexe Combinaison opioïdes et antidouleurs neuropathiques (atteinte nerveuse inflammatoire) Utilisation d'AINS prudente, notamment en cas d'insuffisance rénale Péridurale parfois nécessaire
Nutrition	Correction et prévention de la malnutrition essentielles Outils : suppléments oraux, alimentation entérale ou parentérale complémentaire
Contrôle facteurs favorisants	Viser normocalcémie et normophosphorémie Interruption AVK Substitution en vitamine K (efficace mais très peu documenté) Interruption substitution martiale Éviction traumatismes cutanés Alternance sites d'injection SC Adaptation thérapeutique (immunosuppresseurs)
Cinacalcet®/parathyroïdectomie	Utiles pour la normalisation du taux de PTH
En cas de dialyse	Augmentation durée ou fréquence des séances d'hémodialyse Transformation d'une dialyse péritonéale en hémodialyse (meilleur contrôle sur le métabolisme minéral (1))
Thiosulfate de sodium (hors indication reconnue par l'INAMI en Belgique).	Agent réducteur capable de former des complexes avec de nombreux métaux et minéraux (anciennement utilisé dans les intoxications au cyanure) Mode d'action : inhibition directe de la calcification vasculaire induite par les adipocytes et effet anti-oxydant avec des propriétés vasodilatatrices (2) Amélioration clinique dans 70% des cas (2,6) (études uniquement rétrospectives). Posologie (chez les patients hémodyalysés) : 25g (12.5gr si le poids est inférieur à 60 kg) dans 100ml de diluant (glucosé 5%) en perfusion intra-veineuse la dernière demi-heure de la séance de dialyse 3x/semaine. Durée : trois mois. La réponse à la douleur dans les quinze premiers jours de traitement serait un bon prédicteur de réponse au long cours (2). Tolérance globalement correcte (6). Effets secondaires (rares) : nausée, surcharge volémique, hypocalcémie, allongement du QT, hypotension et acidose métabolique. Une infusion intralésionnelle peut-être une alternative pour les atteintes limitées débutantes (1).
Bisphosphonates et les analogues du pyrophosphate	Efficaces dans quelques études prospectives, sans que leur rôle soit entièrement compris

## CONCLUSION

La calciphylaxie est une maladie rare et complexe qui nécessite une prise en charge précoce et multidisciplinaire. Quelques études ont été réalisées concernant l'approche thérapeutique chez les

patients dialysés, mais il y a très peu de données concernant les patients avec une fonction rénale normale. La poursuite de la recherche sur les mécanismes physiopathologiques permettra de mieux cibler les facteurs favorisants et les thérapies efficaces.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Devant la présence d'ulcères nécrotiques douloureux chez un patient présentant des facteurs de risque (Tableau 1), il est important de suspecter une calciphylaxie car le pronostic est réservé et l'instauration d'un traitement rapide est capitale.
- La réalisation d'une biopsie cutanée est le *gold standard* pour la confirmation diagnostique.
- Une anamnèse complète et des analyses complémentaires permettent d'évaluer les facteurs de risque potentiels (Tableau 1) : fonction rénale (urée et créatinine sérique, urines de 24h), bilan phosphocalcique (calcium, phosphore, vitamine D, PTH, phosphatases alcalines), fonction hépatique et albuminémie, coagulation (PTT, INR, protéine C et S, antithrombine III, anti-phospholipides), protéines de l'inflammation et la recherche d'une maladie auto-immune ou néoplasique sous-jacente.
- Le traitement reste un challenge médical et nécessite une approche multidisciplinaire (Tableau 2).

## RÉFÉRENCES

1. Nigwekar SA, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378:1704-14.
2. Nigwekar SA, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA *et al*. Calciphylaxis : Risk Factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-146.
3. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, *et al*. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:126-32.
4. Phan O, Burnier M. Calcifications vasculaires et déficit en vitamine K : un facteur de risque modifiable dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Med Suisse*. 2013 ; 9 : 451-5.
5. Nigwekar SA, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI *et al*. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11);3421-3429.
6. Zitt E, König M, Vyčtyl A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, *et al*. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1232-1240.
7. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes : a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4);1139-1143.

---

### Conflit d'intérêts

Il n'y a pas de conflits d'intérêt.

## AFFILIATIONS

Service de Médecine Interne Générale. CHU UCL-Namur (site Godinne) , B-5530 Yvoir

## CORRESPONDANCE

Dr. EVA LARRAÑAGA

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Médecine interne  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique  
eva.larranaga@uclouvain.be

# “I’VE GOT SEVERE ASTHMA AND MY LIFE BACK”

Jenna, 26, prescribed Nucala (mepolizumab) since June 2016

Nucala is generally well tolerated. In clinical trials, Nucala had a similar incidence of adverse events vs. placebo with the exception of injection site reactions (8% vs. 3%), which occurred mainly within the first three injections<sup>3</sup>



	Public Price (including VAT)	Co-payment	
		RVV	Active
Pre-filled pen	1105,63 €	8,00 €	12,10 €
Pre-filled syringe	1105,63 €	8,00 €	12,10 €

**NUCALA**   
mepolizumab

**THE ONLY ANTI-IL-5 TO DEMONSTRATE POWERFUL AND LASTING REDUCTION IN EXACERBATIONS FOR UP TO 4.8 YEARS<sup>1,2\*\*</sup>**

## THE POWER TO CHOOSE

 **AT HOME** Pre-filled pen<sup>3†</sup>



**AVAILABLE**  
APRIL 1<sup>ST</sup>  
2020

 **IN HOSPITAL** Pre-filled syringe<sup>3†</sup>



Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older<sup>3</sup>.

<sup>†</sup> The recommended dose of Nucala is 100mg SC once every 4 weeks in adults and adolescents 12 years and older, available in pre-filled pen, pre-filled syringe or as a lyophilised powder. The licensed dose of Nucala in children aged 6-11 years is 40mg SC once every 4 weeks regardless of weight, and is available as a lyophilised powder<sup>3</sup>  
<sup>\*\*</sup> Exacerbation reduction was a secondary endpoint in MUSCA. A primary endpoint was the change from baseline in SGRQ score, which was significant<sup>1</sup>.

**ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS** Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. ▼ 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 section “Undesirable effects” for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen - EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen, EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack). Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe - EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe, EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack). **Pharmacotherapeutic group:** Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma. **Posology Adults and adolescents aged 12 years and over** The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient’s disease severity and level of control of exacerbations. **Special populations** **Elderly patients** No dose adjustment is required for elderly patients. **Renal and hepatic impairment** No dose adjustment is experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma. **Paediatric population Children aged 6 to 11 years old** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. The powder for solution for injection presentation is appropriate for administration to this population. The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. **Children less than 6 years old** The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. **Method of administration** The Nucala pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE** **Traceability** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **Asthma exacerbations** Nucala should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of Nucala therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of Nucala. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section “Undesirable effects”). **Parasitic infections** Eosinophilia may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with Nucala and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Excipients** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, i.e. essentially “sodium-free”. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Summary of the safety profile Adults and adolescents** In clinical studies in subjects with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache, injection site reactions and back pain. **Tabulated list of adverse reactions** A total of 896 adults and 19 adolescent subjects with severe refractory eosinophilic asthma received either a subcutaneous or an intravenous dose

of mepolizumab during three placebo-controlled clinical studies of 24 to 52 weeks duration. The table below presents the adverse reactions from the two placebo-controlled studies in patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (n=263). The safety profile of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies was similar to that observed in the placebo-controlled studies. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. System Organ Class: Adverse Reactions: Frequency • Infections and infestations: Lower respiratory tract infection: Urinary tract infection Pharyngitis: Common • Immune system disorders: Hypersensitivity reactions (systemic allergic); Anaphylaxis; Common, Rare • Nervous system disorders: Headache: Very common • Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion: Common • Gastrointestinal disorders: Abdominal pain upper: Common • Skin and subcutaneous tissue disorders: Eczema: Common • Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain: Common • General disorders and administration site conditions: Administration-related reactions (systemic non allergic)\*\*\* • Local injection site reactions Pyrexia: Common \* Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section “Special warnings and precautions for use”. \*\*From spontaneous post marketing reporting. \*\*\*The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of subjects receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. **Description of selected adverse reaction Local injection site reactions** In 2 placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. **Paediatric population** Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. **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: **Belgium** Federal agency for medicines and health products Department Vigilance Postbus 97 B-1000 Brussels Madou Internet site: [www.fagg-fmpps.be](http://www.fagg-fmpps.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg-fmpps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-fmpps.be) **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 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](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT** 11/2019 (v02) **DELIVERY STATUS** Medicinal product subject to medical prescription

PM-BE-MPL-ADVT-190005 - January 2020

**References:** 1. Chupp GL et al. Lancet Respir Med 2017; 5:390-400.

2. Khurana S; Clinical Therapeutics; 2019;41;2041-2056.e5. 3. SmPC Nucala

RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.

**ABBREVIATIONS:** IL: Interleukin, SGRQ: St. George’s Respiratory Questionnaire



# Locked-in-syndrome en pédiatrie

Laura Wulleman<sup>1</sup>, Magali De Roy<sup>2</sup>, Sybille Andries<sup>2</sup>, Christine Bonnier<sup>3</sup>, Leslie Danvoye<sup>4</sup>

## A pediatric case of locked-in-syndrome

The locked-in syndrome (LIS) is a rare neurologic disorder, especially in the pediatric population. It is defined by five clinical criteria: (1) persistence of eye opening and presence of vertical eye movements; (2) preserved superior cortical functions; (3) aphonia or severe hypophonia; (4) quadriplegia or quadriparesis; (5) initial communication mode with vertical eye movements or blinking. The LIS should be considered as part of the differential diagnoses pertaining to vegetative states and comas. The most common etiology is a pontine stroke, caused by vertebralbasilar artery thrombosis. We herein describe a pediatric clinical case of this pathology, which represents a challenge in terms of both diagnosis and management.

In this article, we present the etiological factors of ischemic pediatric stroke, a problem with multiple risk factors, with particular attention paid to post-varicella vasculopathy and its therapeutic management.

### KEY WORDS

Locked-in-syndrome, pediatric ischemic stroke, varicella

Le locked-in-syndrome (LIS) est une pathologie neurologique rare, en particulier dans la population pédiatrique, et se définit par cinq critères cliniques: (1) persistance de l'ouverture des yeux et présence de mouvements oculaires verticaux; (2) fonctions corticales supérieures préservées; (3) aphonie ou hypophonie sévère; (4) tétraplégie ou tétraparésie; (5) mode de communication initial consistant en des mouvements oculaires verticaux ou clignements des paupières. Le LIS doit faire partie des diagnostics différentiels d'état végétatif ou de coma supposé. L'étiologie la plus fréquente est l'accident vasculaire cérébral (AVC), avec atteinte du tronc cérébral, secondaire à une thrombose de l'artère vertébro-basilaire. Nous décrivons ici un cas clinique pédiatrique de cette pathologie, représentant à la fois un challenge en termes de diagnostic, mais également en termes de prise en charge.

Dans ce contexte, nous abordons également la mise au point étiologique de l'AVC ischémique pédiatrique, problématique à facteurs de risque multiples, avec une attention particulière en ce qui concerne la vasculopathie post-varicelle et sa prise en charge thérapeutique.

## Que savons-nous à ce propos ?

- Pathologie neurologique rare en particulier dans la population pédiatrique
- Cinq critères cliniques diagnostiques
- Trois types cliniques
- Étiologie : lésion pontique ventrale bilatérale
- AVC ischémique pédiatrique : problématique à facteurs de risque multiples

## Que nous apporte cet article ?

- Description clinique et revue de la littérature d'une pathologie neurologique rare, mais représentant un challenge en termes de diagnostic et de prise en charge.
- Un rappel sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la vasculopathie cérébrale post-varicelle en pédiatrie, étiologie fréquente des PVCI.

## What is already known about the topic?

- Rare neurological disorder, especially in the pediatric population
- Five clinical criteria
- Three clinical types
- Etiology: bilateral ventral pontine lesion
- Ischemic pediatric stroke: a problem with multiple risk factors

## What does this article bring up for us?

- Clinical description and review of the literature of a rare neurologic disorder, which generally represents a challenge in terms of diagnosis and therapeutic patient care.
- A reminder of the diagnosis and treatment of post-varicella vasculopathy in childhood, which is common etiology of post-varicella stroke.

## INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) peut se présenter sous forme de différents tableaux cliniques, dont le locked-in-syndrome (LIS), pathologie neurologique rare, en particulier dans la population pédiatrique. Nous décrivons ici le cas d'un jeune garçon de 6 ans, développant un tableau de LIS, secondaire à un accident vasculaire ischémique post-varicelle (PVC) du tronc cérébral. Nous aimerions également attirer l'attention sur la vasculopathie post-varicelle, complication pouvant survenir dans le décours de cette maladie infantile fréquente.

Si le premier cas de LIS fut décrit dans la littérature par Plum et Posner en 1966 (1), ce n'est qu'en 1974 que le premier cas pédiatrique fut décrit par Latchaw *et al.* (2) Cinq critères cliniques le caractérisent : (1) persistance de l'ouverture des yeux et présence de mouvements oculaires verticaux; (2) fonctions corticales supérieures préservées ; (3) aphonie ou hypophonie sévère ; (4) tétraplégie ou tétraparésie; (5) mode de communication initial consistant en clignements des paupières ou mouvements oculaires verticaux (3).

La rareté de ce tableau clinique en pédiatrie en fait un diagnostic difficile à poser. Les soins à ce type de patient et la réadaptation représentent un réel défi. Le pronostic et la qualité de vie en dépendent.

## VIGNETTE CLINIQUE

Un garçon de 6 ans, sans antécédents médicaux particuliers, à l'exception d'une varicelle à l'âge de 5 ans et 8 mois est admis en salle d'urgence dans un contexte de céphalées, vomissements, démarche ébrieuse puis altération de la conscience.

À l'admission, l'enfant est comateux (Score de Glasgow à E2V2M3). Sur le plan neurologique, il présente un myosis bilatéral ainsi qu'une hypertonie généralisée, avec membres inférieurs en extension et membres supérieurs en flexion. Le Babinski est

bilatéralement positif. L'examen systématique est par ailleurs sans particularité. Le patient est alors sédaté, intubé et ventilé.

L'imagerie cérébrale, réalisée à J1, met en évidence une thrombose de l'artère vertébrale droite et du tronc basilaire avec accident vasculaire cérébral (AVC) artériel ischémique étendu du pont et de l'hémisphère cérébelleux droit. La PCR réalisée sur le liquide céphalo-rachidien est positive pour l'Herpès Zoster. Les bilans cardio-embolique, toxicologique, hématologique - hémostatique (Facteur V, Protéine C et S, homocystéine, antithrombine, prothrombine, schizocytes, électrophorèse de l'hémoglobine), immunitaire (IgA , IgG, IgM, C3, C4, ANCA, ASCA, FAN), et métabolique (acides organiques urinaires, lactates) réalisés sont négatifs.

Après levée de l'analgosédation à J15, le diagnostic de LIS est posé. Le patient présente un état de conscience préservé, avec mouvements oculaires verticaux et clignements contrôlés des paupières, aphonie, trouble de la déglutition, diplégie faciale, et une quadriplégie spastique associée à une hypotonie axiale.

Il bénéficiera d'un traitement anticoagulant intraveineux par Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) de J1 à J19, puis d'un relais par antiagrégant (Acide acétylsalicylique) seul à partir de J20. Il bénéficiera également d'un traitement par Aciclovir IV de J1 à J16 et d'une corticothérapie IV par Methylprednisolone de J5 à J10. Une trachéotomie et gastrostomie sont respectivement réalisées à J15 et J40.

L'enfant est transféré à J50 en centre de revalidation neurologique et un retour au domicile est réalisé au bout d'un an et demi d'évolution. Il bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire intensive comportant de la kinésithérapie, de l'ergothérapie, de la logopédie, une scolarisation, un suivi psychologique, de l'hydrothérapie, de la zoo- et de l'hippothérapie.

Figure 1

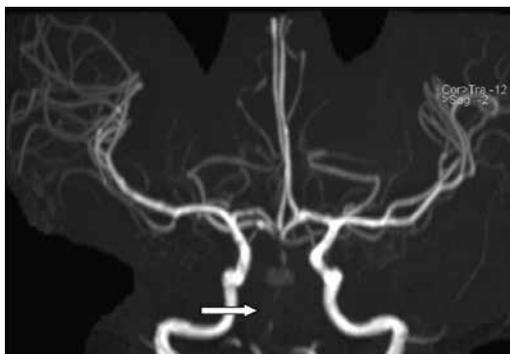


Figure 2

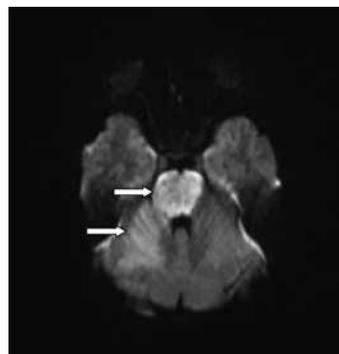


Figure 3

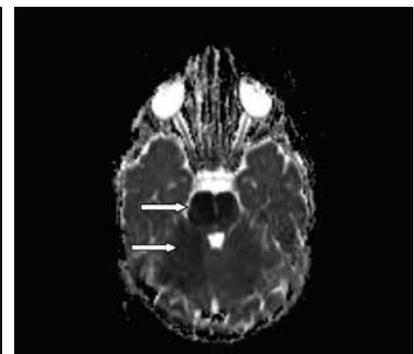


Figure 1 : Angio IRM. Mise en évidence d'un défaut d'opacification du tronc basilaire.

Figure 2 : IRM cérébrale - séquence de diffusion : atteinte du pont et de l'hémisphère cérébelleux droit.

Figure 3 : IRM cérébrale - séquence ADC : atteinte du pont et de l'hémisphère cérébelleux droit.

L'angio-IRM cérébrale de contrôle à 6 mois confirme la présence de lésions séquellaires protubérantielles étendues avec aspect de cavitation et l'occlusion de la distalité des deux artères vertébrales et du tronc basilaire, reperméabilisé en distalité par les artères communicantes postérieures.

Après 3 ans d'évolution, l'enfant reste totalement dépendant dans les activités de la vie quotidienne. Il présente une labilité émotionnelle avec crises de pleurs fréquents. Sur le plan clinique, la motricité reste limitée. Notons l'apparition d'un contrôle de la tête et de petits mouvements au niveau du membre supérieur droit ainsi que des mouvements de retrait au niveau des membres inférieurs. Il y a également une amélioration de la motricité de la sphère orale avec apparition de mouvements de mastication et déglutition. La trachéotomie a été retirée à J100 et des vocalisations involontaires sont présentes, mais pas de mots compréhensibles. Concernant la communication, un code par mouvements oculaires a été établi, il bénéficie également d'un ordinateur visuel et d'un contacteur au niveau de la tête et du membre supérieur droit. Le traitement par acide acétylsalicylique est actuellement maintenu.

## LOCKED-IN SYNDROME

Une classification en 3 types, peut être réalisée sur base de l'étendue de l'atteinte motrice des patients présentant un LIS : (1) LIS classique - immobilité complète à l'exception de mouvements oculaires verticaux ou clignements des paupières ; (2) LIS incomplet - persistance de mouvements volontaires autre que des mouvements oculaires verticaux ou clignements des paupières ; (3) LIS total - immobilité complète incluant tous mouvements oculaires, avec conscience préservée (4).

Le locked-in-syndrome se caractérise par une lésion pontique ventrale bilatérale, secondaire le plus souvent à une thrombose de l'artère basilaire.

Une revue de la littérature réalisée en 2009 par Bruno *et al.* (5) basée sur 33 cas pédiatriques a pu mettre en évidence un pourcentage de 61 % de LIS secondaire à un AVC du tronc cérébral, 10 % à une lésion tumorale du tronc, et 6 % à un traumatisme du tronc. D'autres étiologies comme la myélinolyse centro-pontine, l'encéphalite, la méningite, le syndrome de Reye, le syndrome de Guillain Barré, et l'atrophie spinale sont également retrouvées.

Pour rappel, une lésion pontique ventrale bilatérale mène à une interruption du faisceau cortico-bulbaire et cortico-spinale et donc à une atteinte de la voie pyramidale et des noyaux moteurs du tronc cérébral, menant ainsi secondairement au tableau de quadriplégie et aphonie typique du LIS. La préservation de mouvements oculaires verticaux

et de clignement des paupières est secondaire à la préservation du tegmentum du pont.

Par définition, le diagnostic de LIS est avant tout clinique.

Ainsi, face à tout patient présentant un état végétatif ou de coma supposé avec atteinte du tronc cérébral mise en évidence à l'imagerie, une évaluation de l'oculomotricité à la commande verbale devra être systématique et répétée. Une attention toute particulière devra être portée au tableau de LIS total.

Il n'existe pas d'examen complémentaires permettant de poser avec certitude le diagnostic de LIS. Le bilan initial comprend une imagerie cérébrale structurale (idéalement IRM avec séquence de diffusion et angio IRM) permettant de mettre en évidence la lésion au niveau de la portion ventrale du tronc cérébral. L'EEG ne permet pas avec certitude de distinguer le LIS d'un autre état de coma mais peut être utile. Une étude réalisée par Bassetti *et al.* (6) a mis en évidence chez des patients présentant un LIS, un tracé d'EEG normal ou légèrement ralenti avec prédominance d'une activité alpha relative. L'imagerie fonctionnelle comme le Pet scan peut également trouver sa place dans le diagnostic différentiel du LIS et de l'état végétatif en mettant en évidence une activité métabolique plus intense dans le premier cas (7).

Une évaluation neuropsychologique systématique de ces patients reste difficile. Il semblerait cependant qu'une atteinte isolée du tronc cérébral ne s'associe pas à un déficit cognitif, à contrario des patients présentant une lésion corticale ou thalamique associée (8).

La revue de la littérature réalisée en 2009 par Bruno *et al.* (5), a pu mettre en évidence un pourcentage de récupération motrice partielle chez 35 % des patients, de quadriplégie et anarthrie persistantes chez 16 % des patients, d'une certaine autonomie de vie chez 26% des patients et de décès chez 23 % des patients. Il a également été établi, dans une population adulte, qu'après stabilisation initiale et tableau de LIS persistant plus d'un an, l'espérance de vie à 10 ans est de 80 % et 40 % à 20 ans (9).

Le pronostic associé à une occlusion de l'artère basilaire chez l'enfant est pauvre avec un pourcentage de mortalité de 25% et une morbidité élevée (10). Une rééducation intensive et précoce améliore le pronostic moteur.

## VASCULARITE ET AVC POST-VARICELLE EN PÉDIATRIE

La varicelle est une maladie infantile fréquente. On estime que l'incidence dans la population pédiatrique d'un AVC ischémique post-varicelle (PVCI), s'élèverait

à 1/15.000 enfants et correspondrait jusqu'à un tiers des cas d'AVC pédiatriques ischémiques (11,12).

Une revue de la littérature réalisée par Miravet *et al.* en 2007 et concernant 97 patients de moins de 18 ans ayant présenté un PVCI (12), met en évidence une prédominance masculine (62 %) et un âge médian de présentation de l'épisode de varicelle de 4 ans et 6 mois. Le délai moyen entre le PVCI et l'épisode de varicelle était de 3 mois. Une prédisposition génétique au PVCI est suspectée mais pas encore actuellement prouvée (11).

La présentation clinique classique consiste en une hémiparésie. La portion proximale de l'artère cérébrale moyenne est le plus souvent atteinte, mais l'ensemble de la circulation cérébrale antérieure est concerné. Les ganglions de la base sont secondairement infarcis (11) (12). La pathogénie sous-jacente de la vasculopathie post-varicelle est encore actuellement discutée mais l'hypothèse la plus fréquente évoque une migration du virus à partir du ganglion trigéminal vers le nerf trijumeau et jusqu'aux artères cérébrales du polygone de Willis qu'il innerve, associé à un phénomène inflammatoire local suite à la réplication virale (11). Rappelons ici l'importance anamnétique de la mise en évidence d'un antécédent de varicelle chez les patients présentant un AVC ischémique des ganglions de la base sans autre facteur de risque sous-jacent mis en évidence.

La mise en évidence sur le LCR d'IgG anti-VZV (Herpès Zoster) semblerait, chez l'adulte, être la méthode diagnostique la plus sensible de vasculopathie post-varicelle, au contraire de la PCR VZV qui aurait une sensibilité plus faible (13).

Les données de la littérature mettent en évidence des résultats contradictoires en ce qui concerne l'évolution de la vasculopathie post-varicelle. Une artériopathie progressive pourrait secondairement survenir, avec risque de récurrence d'AVC ischémique dans les premières semaines ou premiers mois suivant l'épisode aigu (12).

Dans ce contexte, l'initiation d'un traitement anticoagulant en phase aigu afin de prévenir l'extension locale du thrombus et l'embolisation secondaire, mais aussi un relai par traitement antiagrégant en prévention secondaire, comme l'Acide Acétylsalicylique semblent être justifiés (11,14). Le traitement est poursuivi en moyenne 18 mois à deux ans (14). Les récurrences semblent par ailleurs rares lorsque l'imagerie met en évidence une stabilisation ou une régression de l'artériopathie (14). Notons toutefois que les recommandations thérapeutiques actuelles reposent sur un consensus professionnel établi à partir des données de

l'observation et par analogie avec la pathologie adulte.

De plus, du fait de la composante inflammatoire associée aux PVCI, certains proposent une corticothérapie initiale associée à un traitement par Acyclovir. Toutefois, une différence significative n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne l'évolution des enfants traités par anti-thrombotiques seuls versus antiviraux et corticothérapie (15).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous avons décrit ici un tableau de LIS incomplet secondaire à un AVC ischémique du tronc cérébral, avec thrombose du tronc basilaire et de l'artère vertébrale droite. Suite à la mise en évidence d'une PCR HZV positive sur LCR, le diagnostic de vasculopathie post-varicelle a pu être retenu. Notre patient a bénéficié d'un traitement antiviral et d'une corticothérapie associée à un traitement anti-thrombotique, ce dernier encore poursuivi actuellement. Nous avons un recul clinique de plus de 3 ans.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence, chez notre patient, d'autre facteur étiologique et favorisant d'AVC ischémique, que la vasculopathie post-varicelle. Nous insistons toutefois sur le fait que l'AVC ischémique pédiatrique est à considérer, dans la majorité des cas, comme une problématique à facteurs de risque multiples. Outre l'étiologie infectieuse et la vasculopathie pouvant en découler et représentant les facteurs de risque les plus fréquents, il n'est pas rare qu'ils puissent y être associés un ou plusieurs autres facteurs favorisant sous-jacents. Identifier ces facteurs permet de mieux évaluer le pronostic, notamment en termes de risque de récurrence, mais également d'adapter le traitement et la prévention à long terme. Le tableau 1 reprend, en résumé et de façon non exhaustive, les différents facteurs de risque de l'AVC ischémique pédiatrique.

Par ailleurs, le traitement de la vasculopathie cérébrale post-varicelle de l'enfant reste controversé, et repose essentiellement sur la pratique adulte et avis d'experts, d'où la nécessité de la réalisation d'études contrôlées et randomisées en ce domaine. La prévention primaire passe par la vaccination.

Enfin, rappelons, la rareté du LIS en pédiatrie, et la difficulté diagnostique secondaire qui en découle avec d'autres tableaux cliniques tels que le coma ou l'état végétatif. Les soins à ce type de patient, la revalidation et la réadaptation représentent un réel défi, néanmoins le pronostic moteur et la qualité de vie en dépendent, et ce d'autant plus dans une population pédiatrique.

**TABLEAU 1. Facteurs de risque d'accident vasculaire ischémique de l'enfant**

<b>Infections</b>	Varicelle Mycoplasme, Parvovirus, Enterovirus Méningites bactériennes et tuberculeuses Neuroborreliose VIH, spirochète, rickettsies,...
<b>Vasculopathies</b>	Vasculopathie post-infectieuse ou immunitaire Dysplasie fibromusculaire Maladie de Fabry Dissections artérielles Moya-Moya Pathologie du tissu conjonctif Syndrome hémolytique et urémique
<b>Pathologies hématologiques</b>	Drépanocytose Thalassémie Thrombophilie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur V de Leiden</li> <li>• Déficit en protéine C</li> <li>• Déficit en protéine S</li> <li>• Déficit en antithrombine III</li> <li>• Hyper homo-cystéinémie</li> <li>• Prothrombine 20210</li> <li>• Lipoprotéine A MTHFR</li> <li>• Anticorps antiphospholipides, anticardiolipine, anticoagulant lupique</li> </ul> Syndrome lympho et myeloprolifératif
<b>Pathologies cardiaques</b>	Cardiopathie congénitale Valvulopathie et endocardite Cardiomyopathies Troubles du rythme
<b>Maladies métaboliques</b>	Homocystéinémie MELAS Maladie de Fabry Déficit en ornithine-carbamyl-transférase
<b>Etiologies médicamenteuses ou toxiques</b>	

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Face à tout patient présentant un état végétatif ou de coma supposé avec atteinte du tronc cérébral à l'imagerie, une évaluation de l'oculomotricité à la commande verbale devra être systématique.
- Importance anamnétique de la mise en évidence d'un antécédent de varicelle chez les patients présentant un AVC ischémique des ganglions de la base sans autre facteur de risque sous-jacent.

## RÉFÉRENCES

1. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma, 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co. 1983; 363-364.
2. Latchaw RE, Seeger JF, Gabrielsen TO. Vertebrobasilar arterial occlusions in children. *Neuroradiology*. 1974; 8: 141-147.
3. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alteration of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995; 76: 205-209.
4. Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of locked in syndrome. *J Neurol*. 1979; 221: 77-91.
5. Bruno MA, Schnakers C, Damas F, Pellas F, Lutte I, Bernheim J, et al. Locked-In Syndrome in children: report of five cases and review of the literature. *Pediatric Neurology*. 2009; 41 :237-246.
6. Bassetti C, Hess CW. Electrophysiology in locked-in syndrome. *Neurology*. 1997; 49:309.
7. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 537-546.
8. Schnakers C, Majerus S, Goldman S, Boly M, Van Eeckhout P, Gay S, et al. Cognitive function in the locked-in syndrome. *J Neurol*. 2008; 255: 323-330.
9. Doble JE, Haig AJ, Anderson C, Katz R. Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in persons with locked-in syndrome for over a decade: follow-up on a previously reported cohort. *J Head Trauma Rehabil*. 2003; 18: 435-444.
10. Pascual-Pascual JI, Pascual-Castroviejo I, Tendero A, Roche MC. Vertebral and basilar arterial occlusion in children: a case report and review of the literature. *An Esp Pediatr*. 1977; 10: 665-672.
11. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and Stroke in Childhood - A study of Frequency and Causation. *Stroke*. 2001; 32: 1257-1262.
12. Miravet E, Danchaivijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V. Clinical and radiological cerebral infarction following varicella zoster virus infection. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007; 49: 417-422.
13. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging and virologic features. *Neurology*. 2008; 70: 853-860.
14. Chabrier S, Kossorotoff M, Darteyre S. Place des antithrombotiques dans l'accident vasculaire cérébral de l'enfant. *Presse Med*. 2013; 42: 1259-1266.
15. Monteventi O, Chabrier S, Fluss J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique actuelle de l'accident vasculaire cérébral post-varicelleux chez l'enfant: revue de la littérature. *Arch Pediatr*. 2013; 20: 883-889.

---

## AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint Luc, pédiatrie
2. Centre hospitalier neurologique William Lennox, neuropédiatrie
3. Cliniques universitaires Saint Luc, neuropédiatrie
4. Hôpital de Jolimont, neuropédiatrie

## CORRESPONDANCE

Dr. LAURA WULLEMAN

Cliniques universitaires Saint Luc  
Pédiatrie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert  
laura.wulleman@skynet.be

## Professeur André Charlier

16/5/1932 – 19/1/2020



Nous avons appris avec tristesse le décès du Professeur émérite André Charlier. Diplômé Docteur en médecine à l'UCLouvain en 1956, il devient successivement assistant dans le Service de Médecine Interne, au Département de Cardiologie et au Laboratoire d'explorations fonctionnelles cardio-pulmonaires. Au début des années 60, il travaille comme chercheur à la *Postgraduate Medical School* à Londres, ensuite en qualité de *Research Fellow* de l'*American Heart Association* au *Cardiovascular Research Institute* à San Francisco. Après son service militaire à l'hôpital militaire à Bruxelles, il est chargé de recherche FNRS au Département de Cardiologie en 1963 puis chef de travaux en 1967. Agrégé de l'enseignement supérieur en 1968, il

est nommé chargé de cours associé dans le Département de Cardiologie pour être ensuite rattaché au Département de Physiologie en 1971. Il y assure l'enseignement de la physiologie et de la physiopathologie cardio-pulmonaires dès 1971 et est nommé responsable de l'Unité de Physiologie et Physiopathologie cardiovasculaires. Il y accueille de nombreux chercheurs en leur permettant dans une équipe bien structurée la réalisation de leur doctorat ou thèse d'agrégation.

C'est avec grande compétence et enthousiasme qu'il prodiguait des conseils toujours judicieux pour mener à bien les études, leur présentation dans des congrès internationaux et leur publication.

On ne peut finir cette évocation du Professeur Charlier sans parler de quelqu'un d'une grande humanité, sympathique, toujours positif et à l'écoute de chacun pour résoudre les problèmes.

L'UCLouvain et le Secteur des sciences de la santé présentent leurs plus sincères condoléances à la famille du Professeur André Charlier.

Julian Donckier

Frédéric Houssiau

# Covid-19

## Soutenez la recherche menée à l'UCLouvain



La crise que nous vivons a des conséquences à court et moyen terme. En tant qu'université à la pointe de la recherche, l'UCLouvain met toutes ses compétences au service de la société. Nos chercheurs et chercheuses ont joint leurs forces dans la lutte contre le Covid-19 en développant des projets structurés en recherche fondamentale, clinique, appliquée, psychosociale ou encore économique.

Afin d'amplifier encore l'impact de ces projets, l'UCLouvain a besoin de vous. Merci de soutenir notre université et nos chercheurs !

**VINCENT BLONDEL**

Recteur de l'UCLouvain

**JEAN STEPHENNE**

Président de la Fondation Louvain

### Quelle thématique voulez-vous soutenir ?



#### Santé & médical

- > Mieux comprendre l'action du **virus Covid-19**.
- > Recherche de **traitements médicamenteux**.
- > Mise au point de **tests sérologiques** destinés à évaluer l'immunité des individus vis-à-vis du virus.



#### Santé & Social

**Impact du confinement** sur le bien-être et la santé mentale.



#### Économie

Analyse des **conséquences économiques de la pandémie**.



#### Matériel médical

Développement et production de matériel tel que **l'aide à la ventilation**, les **visières** de protection et le **gel** hydroalcoolique.

### Ensemble, luttons contre le coronavirus !

Soutenez une de ces thématiques en faisant un don à l'UCLouvain.

**Par virement :** sur le compte de la Fondation Louvain/UCLouvain

**IBAN :** BE29 2710 3664 0164 - **BIC :** GEBABEBB -

**Communication :** Covid-19

*(Si vous le souhaitez, précisez une thématique spécifique)*

**En ligne :** <https://getinvolved.uclouvain.be/covid-19>

En scannant le QR-code ci-contre, vous arriverez directement sur notre page de don en ligne.





Histoire de la médecine  
William Osler

Brève  
Cigarette électronique : efficacité et risques

Livres lus  
Responsabilité sociale en santé

MED-UCL  
Directives

Art et médecine  
Portrait du Docteur Gachet - Vincent Van Gogh

Prix et distinctions  
Pr Philippe Baele



## SOMMAIRE MARS-AVRIL 2020

### EDITORIAL

Le partage des savoirs  
Chantal Daumerie ..... 207

### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

William Osler  
Jean-Claude Debongnie ..... 209

### BRÈVE

Efficacité et risques liés à la cigarette électronique  
Maurice Einhorn ..... 212

### LIVRES LUS

Nul n'est une île.  
Responsabilité sociale en santé : un texte fondateur  
Carl Vanwelde ..... 214

### MED-UCL

Une liste de diffusion pour médecins diplômés de  
l'UCLouvain  
Daniel Vanthuyne ..... 216

### ART ET MÉDECINE

Portrait du Docteur Gachet avec branche de digitale  
Chantal Daumerie ..... 218

### PRIX ET DISTINCTION

Professeur Philippe Baele ..... 220

## EDITORIAL

### Le partage des savoirs

Salle comble pour célébrer « le partage des savoirs » lors de la cérémonie de remise des docteurs honoris causa, ce mardi 4 février 2020 à l'Aula Magna de Louvain la Neuve.

À l'honneur 3 personnalités hors du commun.



**Angelique Kidjo**, artiste béninoise, chanteuse, défend le droit à l'éducation pour tous. Cette femme, exilée à Paris en 1993, engagée, ambassadrice de l'Unicef depuis 2002, soutient l'éducation des femmes africaines car « *si on éduque les femmes, on éduquera les hommes*

*autrement et les mentalités changeront* ». « *Le savoir n'a pas de prix : si le seul but de l'être humain est de faire de l'argent, nous allons tous mourir pauvres.* »

**Nuccio Ordine**, philosophe italien et professeur de littérature prône l'utilité de l'inutilité et l'apprentissage par plaisir. C'est le plaisir qui nous permet de devenir meilleur. « *Ceux qui étudient pour l'amour de la connaissance peuvent faire n'importe quel métier dans la société* ». « *Chacun doit laisser son esprit vagabonder et suivre ses passions. Les découvertes fondamentales proviennent de la curiosité* ».



#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### COMITÉ DE RÉDACTION

Martin Buysschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson

#### ÉDITEUR RESPONSABLE

Martin Buysschaert  
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

#### COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »



**François Taddei**, ingénieur généticien français, est un chercheur interdisciplinaire en faveur d'approches éducatives innovantes. Il réinvente dans son « *colaboratoire* » les manières et

l'envie d'apprendre. Il faut développer les capacités que les machines n'ont pas, « *songeons à la capacité de coopération, à la créativité, à la compassion...* »

Cet événement fut surtout l'occasion de réfléchir à l'Université du futur, à l'éducation à donner aux jeunes, responsables de demain, à encourager l'originalité et la créativité.

Pour agrémenter la soirée, chantant ou récitant, le rappeur

carolorégien Machélan introduisit chacun des doctorants par une sublime invitation à se retrouver sur des chemins d'étoiles : *Toulouse* de Nougaro, *L'Inaccessible étoile* du fabuleux Jacques et *C'est quand qu'on va où ?* de Renaud. L'art, la science, le progrès de l'humanité : un régal !

Un minime bémol, c'est de ne pas avoir pu entendre chanter Angélique Kidjo ! Vite écoutons son boléro sur le net...

Chantal Daumerie





**L'UCLouvain vous accompagne**  
tout au long de votre vie professionnelle

**DÉCOUVREZ NOS PROGRAMMES DÉDIÉS  
AU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ**

Que vous soyez médecin généraliste/spécialiste, cadre dirigeant dans une institution de soins ou encore pharmacien, l'UCLouvain vous propose plus de 40 programmes à durée variable.

**DÉCOUVREZ** les programmes qui démarrent à partir de septembre 2020 :

**CERTIFICATS D'UNIVERSITÉ  
OU INTERUNIVERSITAIRES**

- Coordination des soins oncologiques
- Nutrition Clinique
- Gestion Hospitalière

**FORMATIONS COURTES**

- 56<sup>e</sup> Cycle de perfectionnement en Sciences Hospitalières
- Comprendre et maîtriser le financement de l'hôpital
- Soignons le soignant en nous **NEW**
- Prévention du Burn out dans les institutions de soins

**PLUS D'INFOS ET LA LISTE COMPLÈTE DE NOS FORMATIONS :**

- 🌐 [www.uclouvain.be/formation-continue](http://www.uclouvain.be/formation-continue)
- ✉ [cfcw@uclouvain.be](mailto:cfcw@uclouvain.be) • [formation-continue@uclouvain.be](mailto:formation-continue@uclouvain.be)
- ☎ Tél. : 02/764.34.58 • 02/764.34.57



d'un carnet de notes, il transcrivait au cours de la journée toute observation nouvelle. Ces observations faisaient la base d'articles. Apprendre à écrire était pour lui apprendre la révision de l'écriture. Au cours d'un peu plus de 40 ans d'activité littéraire, il publia 1944 "papiers" (en ce inclus des éditoriaux).

En 1892, il publia son "grand œuvre" : "Principles and Practice of Medicine", ouvrage de 1050 pages. Cette synthèse claire et précise eut un succès immédiat : 14.000 copies vendues en 2 ans. Cushing a qualifié l'ouvrage de livre médical le plus utile et le plus utilisé. Très riche pour les maladies infectieuses (270 pages), fort présentes à l'époque, il est limité au point de vue thérapeutique, branche encore peu développée. La lecture du traité par un des conseillers scientifiques de Rockefeller mena à la création d'un institut de recherche médicale à New-York, pépinière de prix Nobel de médecine comme C. de Duve. La synthèse médicale de Osler resta longtemps un best-seller médical, atteignant 105.000 copies en 1905, lors de sa 6<sup>ème</sup> édition. L'ouvrage poursuivit sa vie, après la mort de Osler, jusqu'en 1947.

En 1893, l'école de médecine de Baltimore sera créée et deviendra un modèle d'éducation médicale nouvelle avec ses particularités : la nécessité d'avoir un baccalauréat - la durée de 4 ans - l'usage large des laboratoires - l'intégration à un hôpital, de ce fait, universitaire, un des tous premiers. L'éducation médicale, au sens large, des étudiants était un souci constant : il fonda un journal club, il les invita le samedi soir chez lui (ils étaient moins d'une vingtaine).

Les maladies infectieuses, premières causes de morbidité et de mortalité à son époque, firent l'objet de ses observations, en particulier les maladies parasitaires. Pendant sa période canadienne, armé de sa science microscopique, il s'intéressera aux parasites humains et animaux. Il décrivit les premiers cas de *Trichinella* (découverte en 1935 par Paget) sur le continent américain, ainsi que l'échinococcose dont il relata trois cas et en écrivit une synthèse en 1882. Chez l'animal, il observa l'origine parasitaire de certaines bronchites. A Baltimore, il poursuivra ses observations avec la description de la dysenterie amibienne, découverte en 1875 en Russie. La malaria, véritable fléau dans le monde et au sud des Etats-Unis sera également sujet d'observation. Après la découverte de l'agent de la malaria (*Plasmodium Falciporum*) par un français (Laveran qui deviendra président de l'Institut Pasteur et recevra le prix Nobel de médecine), Osler en décrira les aspects au microscope, qu'il préconisera comme méthode diagnostique à partir d'une goutte de sang. En 1899, l'importance de la médecine tropicale est soulignée par la fondation de la London School of Tropical Medicine. Quelques mois plus tard, à l'instigation de Osler, un cours de médecine tropicale sera introduit à la John's Hopkins School of Medicine. En 1909 ; W. Osler fera un important exposé à la London School of Tropical Medicine : "The nation and the tropics".

Pendant sa vie de nombreux agents de maladies infectieuses furent découverts : 1880 staphylocoque-streptocoque (Pasteur) – 1882 tuberculose (Koch) – 1883 choléra (Koch)

– 1882 diphtérie (Klebs) – 1884 tétanos (Nicolaeu). Dans l'endocardite, Osler signalera un microcoque, sans lui attribuer un rôle causal. Les postulats de causalité pour les agents infectieux, établis par Koch n'étaient pas remplis (et encore peu connus).

En fait, William Osler, encyclopédie clinique, après ses travaux de laboratoire, a touché à beaucoup de sujets, sans toujours les poursuivre et n'est donc pas l'auteur de "découvertes".

En 1905, sa renommée croissante le fit proposer comme Regius Professor of Medicine à Oxford (UK) - chaire médicale prestigieuse fondée par le roi en 1547. C'était son bâton de maréchal et un retour à ses origines anglaises. Il sera d'ailleurs anobli et nommé par le roi Georges "baronet" (titre intermédiaire entre chevalier et baron). Avant de quitter le continent américain, il dut s'acquitter de nombreuses conférences, exposant ses principes de vie : tout d'abord, se consacrer au travail du jour, à l'instant présent, sans s'inquiéter du lendemain (principe stoïcien) – ensuite, observer la règle d'or ("Golden Rule") c'est-à-dire de considérer tous les hommes comme égaux – et enfin, et surtout AEQUANIMITAS, équanimité, l'égalité d'humeur, le détachement, quels que soient les aléas de la vie.

À Oxford, l'attendait une vie plus paisible tout en étant professeur de médecine, chef informel du staff médical à la Radcliffe Infirmary et responsable médical d'une maison de repos. Il put continuer ses activités d'orateur invité et surtout de "lecteur". Il lisait plus de 40 journaux médicaux. Un de ses aphorismes : "étudier les maladies sans livres, c'est naviguer sans carte mais étudier les livres sans patient, c'est ne pas naviguer du tout". Outre ses lectures sans répit, c'était

“

*Pendant sa période canadienne, armé de sa science microscopique, il s'intéressera aux parasites humains et animaux.*

”

un collectionneur de livres, recherchant les éditions rares comme les écrits de Vesale, de Harvey. À son décès, il avait près de 8000 livres sur l'histoire de la médecine, histoire qu'il écrivait aussi. Il a publié, sous

forme d'articles ou de livres, près de 80 bibliographies médicales.

La guerre 14-18 sera pour lui la fin d'un monde international médical et un drame personnel. Ce sera l'occasion d'étudier encore, de participer à l'effort commun, de partager. Affirmant que les microbes tuent plus de soldats que les balles (malaria, choléra, typhus, typhoïde, dysenterie), il se battra pour l'introduction du vaccin antityphoïde contre les adversaires de la vaccination (djà!); il s'intéressera à différentes affections de guerre : fièvre des tranchées, néphrite de guerre, diarrhée des Dardanelles etc... Comme lieutenant-colonel honoraire de l'armée canadienne, il participera à l'établissement d'hôpitaux de campagne (25.000 lits en France, 500 à Oxford), aidera l'effort médical précoce (c'est-à-dire avant l'entrée en guerre des Etats-Unis) des américains avec par exemple l'arrivée d'une unité médicale de Harvard, et la participation chirurgicale de Harvey Cushing. Sa maison justifiera pleinement son nom ("Open house") en accueillant après la destruction de Louvain et de sa bibliothèque, des professeurs exilés, en accueillant au cours des cinq ans près de 1600 américains dont Pershing, commandant des forces américaines et Hoover.

Son fils unique, Revere, voulut participer à la guerre, d'abord comme aide de camp d'un colonel canadien, ensuite comme artilleur dans l'armée britannique, participant à la bataille de la Somme, et il trouva la mort près de Ypres le 29 août 1917. Ce drame signa le début de sa fin de vie. Après la guerre, il participa au rétablissement de la bibliothèque de Louvain. En 1919, l'entièreté du monde anglo-saxon fêta ses 70 ans, par de nombreux numéros spéciaux de journaux médicaux. Suite à un des nombreux épisodes, de broncho-pneumonie qui le clouaient régulièrement au lit, peut-être victime de la grippe meurtrière, dite espagnole se compliquant d'une infection à *Hemophilus Influenzae*, accompagnée d'un empyème (la pénicilline ne sera découverte que quelques années plus tard), il mourut le 29 décembre 1919.

Parmi ses nombreux aphorismes, en voici un qui reste un message pour nous : "Le bon médecin soigne la maladie – Le grand médecin soigne le patient qui a la maladie."

## Références

1. Harvey CUSHING The life of Sir William Osler. Vol 1-2 Oxford 1925
2. Michael BLISS William Osler. A life in medicine. Oxford University Press 1999
3. Charles BRYAN Osler. Inspirations from a great physician. Oxford University Press 1997.

1.

Jean-Claude Debongnie

## Efficacité et risques liés à la cigarette électronique



### Efficacité et risques liés à la cigarette électronique

Si un premier brevet pour un concept de cigarette électronique a été déposé en 1965, il faudra attendre 2014 pour assister à la commercialisation de l'e-cigarette telle que nous la connaissons aujourd'hui. Elle est produite à l'origine par une société chinoise.

Aujourd'hui la cigarette électronique représente un énorme marché, qui devrait se chiffrer à 1,2 milliards en 2021, rien qu'en France.

Généralement présentée comme un outil parfait et relativement inoffensif d'aide au sevrage tabagique, son utilisation prolongée amène pourtant à se poser des questions de deux ordres. Celle de l'efficacité de la cigarette électronique pour arrêter de fumer fait l'objet de controverses depuis son lancement. La prétendue innocuité du vapotage, elle, est également de plus en plus remise en question.

Un certain nombre d'études et de rapports de cas plus récents ont amené les responsables de la santé publique à mettre en garde l'opinion contre la réelle dangerosité potentielle de l'e-cigarette, même si la question continue à faire débat.

Aux Etats-Unis il faut dès lors avoir 18 ans pour pouvoir acheter la cigarette électronique, tandis que les moins de 27 ans sont obligés de fournir une pièce d'identité.

On rappellera que le fonctionnement de la cigarette électronique est basé sur deux éléments constants, à savoir, d'une part un récipient contenant un liquide le plus souvent constitué de nicotine, d'aromatisants et d'autres produits chimiques et d'autre part un système qui réchauffe le liquide et le transforme en vapeur que le consommateur inhale.

Les risques qu'entraîne le vapotage sont donc liés en premier à la nocivité de la nicotine, présente dans 80 % environ des produits commercialisés, même si ses taux ont

progressivement diminué ces toutes dernières années. Certains produits chimiques cependant, souvent utilisés dans les mélanges de base, comme le formaldéhyde et d'autres ingrédients comme des particules ultrafines, des composés organiques volatiles et des métaux lourds comme le nickel, le plomb et l'étain sont également capables de favoriser des affections pulmonaires et des cancers.

Les produits aromatisants comme le diacétyl ne sont guère plus inoffensifs. Ce dernier, par ailleurs fréquemment utilisé dans le popcorn, peut en effet causer une atteinte pulmonaire irréversible plutôt méconnue et qualifiée de «popcorn lung» contre laquelle l'*American Lung Association* met en garde.

Des chercheurs ont même récemment attiré l'attention sur le risque d'explosion et de combustion de ces dispositifs.

Les risques pour la santé demeurent malgré tout nettement moins élevés que ceux liés à la cigarette ordinaire, parce que l'e-cigarette ne contient pas de goudrons cancérigènes du fait de l'absence de combustion et que si la cigarette électronique contient divers produits toxiques identiques à ceux de la cigarette classique (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, N-Nitrosornicotine, NNK notamment), leur teneur est de 9 à 450 fois moins élevées qu'avec la cigarette traditionnelle.

En ce qui concerne les éventuels effets négatifs du tabagisme passif, les experts s'accordent pour le qualifier de très faible pour la cigarette électronique.

On ne peut donc que se réjouir de voir nombre de fumeurs passer à la cigarette électronique pour tenter de se débarrasser de leur funeste habitude.

Les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), ainsi que d'autres experts, déconseillent cependant formellement aux jeunes et autres sujets qui n'ont jamais fumé auparavant d'utiliser la cigarette électronique, celle-ci pouvant constituer la porte d'entrée vers le tabagisme classique. Les risques de santé liés au vapotage sont, de plus, supérieurs chez les jeunes.

Aux Etats-Unis, la consommation d'e-cigarettes est d'ailleurs plus importante chez les lycéens que chez les adultes. Tout comme l'est celle de la cigarette classique. Alors que celle-ci diminue depuis des années dans la population adulte, force est de constater ainsi qu'en 2012 la moitié des jeunes Américains de sexe masculin et 10% des jeunes de sexe féminin fumaient régulièrement.

## Une efficacité qui reste à prouver

La question de l'efficacité de l'e-cigarette dans l'optique de la cessation tabagique continue, elle, à faire l'objet de controverses.

Citons par exemple une étude américaine de 2015, qui arrivait à la conclusion qu'ajouter l'e-cigarette au tabac classique ne facilite pas la cessation ou la réduction du tabagisme, mais que la cigarette électronique prise seule pourrait faciliter la persistance de la cessation tabagique. (Manzoli L *et al.* PLoS One. 2015 ;10 :e0129443) ou encore une étude néo-zélandaise de 2013 qui conclut que la cigarette électronique, avec ou sans nicotine, est modestement efficace pour la cessation tabagique,

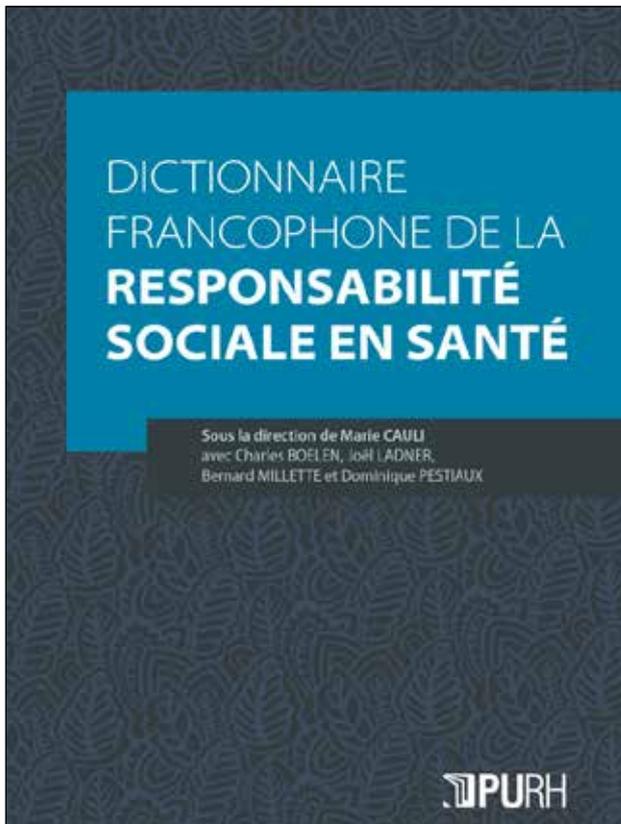
avec des résultats similaires à ceux du patch nicotinique. (Bullen C *et al.* Lancet. 2013;382 :1629). Une étude menée en 2017 par Santé Publique France montre de même que l'utilisation régulière de l'e-cigarette est liée à une réduction de la consommation de tabac et à des tentatives d'arrêt plus fréquentes, mais n'apporte pas de preuve quant à son efficacité en termes d'aide à l'arrêt du tabac

Plus récemment, des auteurs chinois constatent, au contraire, que l'e-cigarette est plus efficace que lesdits patches, lorsque les deux produits sont accompagnés par un support comportemental (Hajek P *et al.* N Engl J Med. 2019;380 :629)

Maurice Einhorn

# Nul n'est une île

## Responsabilité sociale en santé : un texte fondateur



Dictionnaire francophone de la responsabilité sociale en santé - Sous la direction de Marie Cauli avec Charles Boelen, Joël Ladner, Bernard Millette et Dominique Pestiaux - Première édition, presses universitaires de Rouen et du Havre, 2019. 598 p.

Les séismes s'annoncent toujours, un souffle imperceptible, un frémissement, quelque chose dans l'air que seuls perçoivent les prophètes. Le canari du mineur cesse de chanter avant le grisou... Serions-nous pareillement à l'aube d'un changement d'échelle face aux nouveaux défis de santé aussi nombreux qu'impérieux qui se profilent à l'échelle planétaire ? L'art de soigner, traditionnellement individuel, inscrit dans le colloque singulier dès l'Antiquité, s'impose progressivement comme une préoccupation sociétale prioritaire et un projet global. Paraphrasant Thomas Merton, le médecin découvre que « tout homme est un peu de lui-même, car faisant partie de l'humanité. Chacun de nous demeure responsable du rôle qu'il joue dans la vie de l'ensemble ».

Paradoxe : face à une médecine techniquement triomphante, grâce à laquelle « les aveugles voient, les sourds entendent, les paralysés marchent », un certain nombre de questions

*Nul n'est une île, en soi suffisante.  
Tout homme est une parcelle de continent,  
une partie du tout.*

John Donne

de santé récurrentes sont loin d'être résolues. Une mortalité infantile qui marque le pas, une cassure de l'espérance de vie là où on ne l'attendait pas, l'émergence d'épidémies neuves favorisées par des situations sanitaires dégradées par les conflits et les déplacements de populations annoncent une accentuation des disparités interrégionales. Ces inégalités se retrouvent par ailleurs au sein des groupes sociaux d'un même pays, où la consommation d'alcool, la surcharge pondérale, le tabagisme et les assuétudes constituent de nouveaux défis particulièrement alarmants. Les maladies émergentes, les pathologies chroniques, le vieillissement des populations et les facteurs environnementaux (pollutions de l'air, de l'eau et des sols, changement climatique, utilisation de pesticides) alourdissent encore le fardeau. Le XXI<sup>e</sup> siècle verra-t-il l'émergence d'une prise de conscience de responsabilité collective, mondialisée et sensible aux problématiques contemporaines complexes et interdépendantes ? La responsabilité sociale en santé préfigure la concrétisation d'une éthique collective qui respecte les valeurs de base que sont l'équité, l'efficacité, la solidarité, la justice sociale. Car, sans la santé, pas de développement humain, ni économique, ni moral. Mais si chacun s'accorde sur le fait que ce processus inédit réinterroge une conception traditionnelle des politiques de santé, en revanche, aucun ouvrage n'avait jusqu'ici tenté de clarifier cette notion, de la définir, de cerner selon les contextes les lieux et les cultures, ses implications, mais aussi ses limites en termes de transformation.

C'est cette absence que ce premier dictionnaire francophone vient combler. Cet ouvrage permet de rassembler des connaissances dispersées issues de différentes disciplines, de dessiner le cadre conceptuel de la démarche, de rassembler plusieurs communautés de chercheurs, de praticiens ou de gestionnaires et de contextualiser les initiatives. Il mobilise plus de soixante-dix auteurs d'horizons géographiques variés (Belgique, Cameroun, Canada, Centrafrique, Côte d'Ivoire, France, Gabon, Guyane française, Haïti, Liban, Madagascar, Mali, Mauritanie, Maroc, Roumanie, Tunisie, Vietnam), de cultures, de formations, de disciplines différentes (médecine générale et spécialisée, santé publique, sciences humaines et sociales, sciences de l'éducation, économie de la santé,

philosophie, géographie, sciences de l'information et de la communication, anthropologie, etc.) qui soulèvent une diversité de questions, exposent des méthodes, offrent des apports théoriques ou opérationnels organisés en 134 entrées par ordre alphabétique. Leur multiplicité procède du choix éditorial de faire un premier tour de la question sans l'épuiser totalement.

L'émergence d'un nouveau paradigme sociétal affleure les différentes contributions du dictionnaire. Il transparaît à travers la prise de conscience de la nécessité d'une approche complexe pour aborder un monde interdépendant où chacun doit se remettre question pour le bien-être de tous. Il se profile par la promotion d'une clinique fondée sur les valeurs, celle du patient, du soignant et de la communauté dont l'approche intégrative et personnalisée serait susceptible de contrebalancer une application rigide et déshumanisée de la médecine basée sur les preuves (EBM). De même, il se manifeste avec l'accent mis sur la formation comme levier du changement. Une attention particulière est portée aux partenariats entre les services de santé, les institutions académiques et les acteurs de la société civile.

Cet ouvrage foisonnant n'est qu'une première pierre à l'édifice, mais pierre angulaire cruciale pour la solidité de ce nouveau paradigme en construction. La responsabilité sociale ne doit pas être une simple posture, un outil de management ou un supplément d'âme, ni se voir réduite à une action de santé publique ou une aide aux plus défavorisés. Comme le résume bien Charles Boelen dans sa préface, ce dictionnaire jette un regard ambitieux en considérant la responsabilité sociale comme un socle sur lequel peut s'édifier un modèle nouveau de société qui considérerait l'ensemble des déterminants du bien-être humain et engagerait également des acteurs du monde politique, économique et social. Utopie qui prend forme, la responsabilité sociale en santé possède enfin son texte fondateur, incitant à la réflexion pour entreprendre des initiatives réformatrices et gratifiantes, notamment par des échanges entre partenaires animés d'une même vision. Une invitation à diffuser des actions audacieuses, publier leurs résultats, former les collègues, assurer un leadership à un niveau international, démarche indispensable pour montrer l'émergence d'un nouveau modèle en train de se construire.

Carl Vanwelde

## Une liste de diffusion pour médecins diplômés de l'UCLouvain

Une liste de diffusion est une liste d'envoi permettant à un groupe d'abonnés de recevoir automatiquement par courrier électronique l'ensemble des messages expédiés à la liste : tout message envoyé par un abonné est reçu par chacun des autres abonnés. Lorsque l'on est abonné à une liste de diffusion, il est possible d'envoyer des messages, d'y répondre ou de lire les messages envoyés sans participer.

**Il faut impérativement être abonné à la liste pour en recevoir les messages.**

Faire partie d'une liste de diffusion permet de se tenir au courant d'un sujet en particulier, de poser une question et de participer à des échanges sur différents sujets.

La liste de diffusion appelée « MED-UCL » regroupe un

grand nombre de médecins du l'UCLouvain (généralistes et spécialistes des diverses disciplines). Cette liste est une liste de type **discussion** qui permet à tous les abonnés de participer aux échanges à propos d'informations médicales ou de questions posées par l'un ou l'autre intervenant.

**MED-UCL est modéré**, c'est-à-dire que les messages sont transmis à tous les abonnés après validation par un des modérateurs de la liste. La modération est un **gage de qualité**, garantissant, par exemple, que les abonnés ne recevront pas de messages hors-sujet, de sollicitations commerciales non désirées (spams), de messages contenant des pièces jointes volumineuses, etc.

**Un exemple d'échanges à propos d'une photo**

1/ Un gros nodule inflammatoire et douloureux de 2 cm sur le mollet, après 1 sem. de Fucicort. Quel est votre avis ? cf. photo.

2/ Pas de ganglions?? T°?? Lésion préalable?? Possible lipome infecté non??

3/ anthrax?

4/ tu as fait un prélèvement?

5/ vascularite allergique?

6/ Cela m'a l'air de la bonne piste.

J'ai fait élargir le labo que j'avais demandé.

Je donnerai des nouvelles.

7/ et si vous faisiez une punch biopsie?

8/ ça ressemble quand-même fort à un purpura... N'oubliez pas de regarder dans ses urines, quand vous demanderez un examen biologique.

9/Kérato-acanthome, disparition progressive spontanée sans traitement.



Parmi d'autres sujets abordés : algodystrophie, IPP et Barret, IPP et bypass, Plombémie, acrodermatite, cannabidiol, ...

Vous avez une question par rapport à votre pratique, une réponse à fournir à un collègue, une interrogation à propos d'un traitement, une remarque concernant un effet secondaire, etc ...

**Inscrivez-vous sans tarder à cette liste de diffusion pour participer à ce forum d'échanges entre médecins de l'UCLouvain.**

## Comment s'abonner à la liste ?

La procédure est très simple.

1. Choisissez l'adresse-mail avec laquelle vous souhaitez vous abonner à la liste.
2. Envoyez un message à **sympa2@listes.uclouvain.be** avec l'adresse à partir de laquelle vous souhaitez vous abonner. Sympa n'est pas une personne mais un automate de gestion de listes de diffusion.
3. En **objet** du message, écrivez : **subscribe med-ucl Prénom Nom** (indiquez vos propres prénom et nom).
4. Laissez le corps du message vide. **Pas de signature !**

Vous recevrez ensuite un message vous informant que votre demande a été acceptée.

En fonction du type de liste et de la disponibilité du gestionnaire, **le délai de réception de la notification peut varier**. Il est inutile d'envoyer plusieurs demandes.

Une fois votre demande acceptée, le message que vous recevez confirme votre inscription à la liste. Ce message contient plusieurs informations capitales :

1. votre mot de passe de liste. Vous pouvez le modifier en ligne en vous connectant sur l'environnement de liste;
2. des informations détaillées sur la liste : son objet, l'adresse web où aller consulter les archives, etc.
3. les conditions d'utilisation de la liste : sujets de discussion autorisés et exclus, étiquette, informations légales, politique de confidentialité, etc.

Conservez précieusement votre notification de confirmation d'inscription : vous pourriez en avoir besoin ultérieurement pour vous rappeler votre mot de passe ou pour envoyer une demande précise à **sympa2@listes.uclouvain.be** (exemple : question technique, demande de désabonnement).

## Comment s'en servir ? :

Envoyez votre message à **med-ucl@listes.uclouvain.be**.

La liste est privée et destinée exclusivement à des médecins UCLouvain.

Il est possible qu'il y ait un léger délai entre l'envoi de votre message et sa transmission aux membres de la liste, essentiellement du à la modération.

Quand vous envoyez un message ou quand vous répondez (Reply), ce message est envoyé à toutes les personnes inscrites sur la liste. **Assurez-vous de l'intérêt collectif de votre message !**

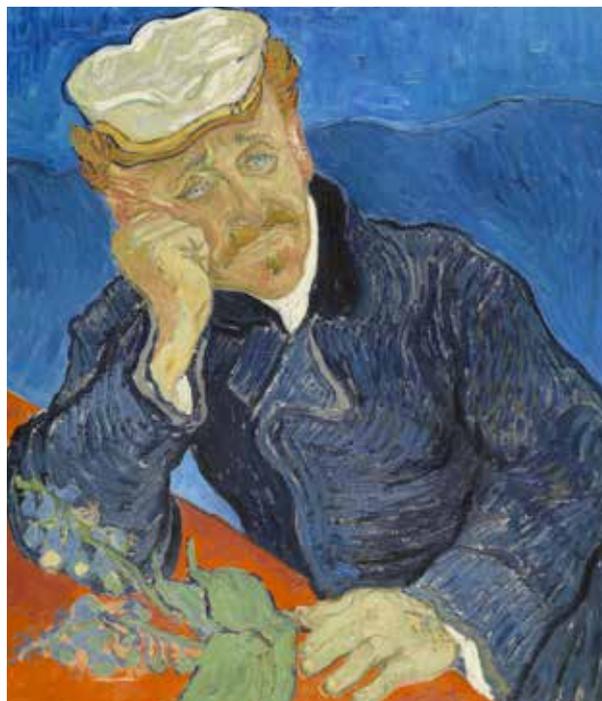
## Bonnes pratiques usuelles de fonctionnement d'une liste de diffusion

- Veuillez-vous identifier : tout message doit être signé, mais évitez la carte de visite qui se place dans le dossier des annexes du courrier électronique.
- Indiquez par deux ou trois mots l'objet du message, pour que les membres de la liste puissent *a priori* savoir de quoi il s'agit.
- Posez une seule question par message. Si vous avez plusieurs questions, envoyez autant de messages. De même, ne répondez qu'à une seule question à la fois.
- Tentez de répondre dans le message envoyé en éliminant tout ce qui n'est pas indispensable pour comprendre le sens de la réponse. Il se peut que d'autres n'aient pas lu la question.
- Répondez toujours sur la liste (sauf message d'ordre personnel), pour que votre réponse soit accessible à tous les participants et non seulement au collègue qui pose la question.
- N'hésitez pas à renvoyer une question si vous n'obtenez pas de réponse après un délai d'environ une semaine. Il importe en effet de ne pas laisser les problèmes posés sans solution.
- N'envoyez pas un message à toute la liste pour vous inscrire ou supprimer votre inscription : **les deux adresses sont différentes !**

**A vos claviers !**

Daniel Vanthuyne

## Portrait du Docteur Gachet avec branche de digitale Vincent Van Gogh



C'est peu avant sa mort en juin 1890 que Vincent Van Gogh (VG) a peint ce portrait du docteur Gachet. Il en existe deux versions authentiques, dont celle proposée, qui est exposée au musée d'Orsay à Paris. Il s'agit d'une des œuvres les plus significatives (et les plus chères) de l'illustre artiste, inspiré par l'impressionnisme, annonciateur du fauvisme, de l'expressionnisme et du symbolisme.

Cette œuvre montre que la peinture, s'inspirant de la réalité, est à même de susciter une réaction affective et intense, apte à dépasser le banal et si lourd quotidien. « *Toute réalité est en même temps un symbole* » écrira Vincent à son frère Théo, estimant que le chemin du symbole permet d'atteindre un niveau supérieur de sensibilité.

Après avoir quitté Arles, et passé quelques mois dans l'asile d'aliénés de Saint-Rémy-de-Provence, Van Gogh s'installe dans l'auberge Ravoux, à Auvers-sur-Oise, petite commune à une trentaine de kilomètres au Nord-ouest de Paris, fréquenté par l'école de Barbizon et par quelques impressionnistes. Cela le rapprochait également de Théo (son frère), résidant alors à Paris.

C'est sur recommandation épistolaire de Théo, informé lui-même par Pissarro, que Vincent fut pris en charge par le médecin du coin, le docteur Gachet.

Le Dr Gachet était un médecin généraliste, amateur de peinture, un peu mécène, peintre lui-même (sous le pseudonyme de Paul van Ryssel), et grand ami des impressionnistes, comme Pissarro, Renoir, Cézanne et Manet. Il obtint son diplôme de médecine après 10 ans d'études à Lille et Paris. Il était adepte de l'homéopathie et de la phytothérapie. L'œuvre de ce jour y fait allusion.

Veuf, il habitait à Auvers-sur-Oise avec ses 2 filles. Il a 62 ans quand VG peint son portrait.

Les rapports de Gachet avec Van Gogh semblent emblématiques et complexes, comme l'illustre le film « *Passion de Vincent Van Gogh* », film britannico-polonais de Daniela Kobiela sorti en 2017, basé sur les lettres de Vincent envoyé à son frère Theo et faisant revivre la vie de Van Gogh à partir de peintures animées.

VG dira qu'il a trouvé en Gachet un véritable ami, une sorte de frère, « *tellement nous nous ressemblons physiquement et psychologiquement et il m'a l'air aussi malade et nerveux que toi et moi* »

Le 27 juillet 1890, VG se serait tiré une balle de revolver dans la région précordiale et en est mort 2 jours plus tard à l'auberge Ravoux.

Le tableau proposé représente Gachet, malade, désabusé, mélancolique. Le regard est inquiet, la tête demi-penchée, le buste incliné, les sourcils froncés, la bouche pincée, l'aspect si particulier des rides frontales, en oméga, décrit chez les mélancoliques.

Faut-il y voir un médecin malade, anxieux et manifestement déprimé ?

Pour certains, en effet, le Docteur Gachet aurait peu à peu négligé ses devoirs et se serait détourné de ses patients. Ils étayaient leur thèse en se basant notamment sur le fait que Gachet appelé au chevet de VG atteint d'une balle de revolver aurait renoncé à extraire le projectile, ne le faisant pas transporter à l'hôpital.

Mais, ne peut-on penser que VG perçoit Gachet comme un possible double et dresse un autoportrait.

Entre les doigts du Docteur Gachet, il y a une branche de digitale, qui est loin d'être un détail, au point d'en être mentionné dans le titre de l'œuvre. Que faut-il y voir ?

Non pas un caducée mais une icône florale, fragile. Cette fleur, qui produit la digitaline, est la source d'un remède prescrit par le Docteur Gachet pour l'épilepsie de VG. Elle devait rendre quelques forces et quelques apaisements au peintre affaibli.

Plus prosaïquement, une théorie suggère que cette substance aurait pu entraîner une dyschromatopsie et une vision teintée de jaune.

Il faut savoir que VG souffrait d'accès psychotiques et d'instabilité mentale. Plus de 150 psychiatres ont tenté d'identifier sa maladie. Parmi les diagnostics évoqués, se trouvent la schizophrénie, le trouble bipolaire, la syphilis, l'épilepsie du lobe temporal. L'hygiène de vie de l'artiste, malnutri, insomniaque et recourant à l'absinthe ne pouvait qu'aggraver sa vulnérabilité.

Cela m'amène à vous poser la question suivante : faut-il être torturé pour être artiste ?

A vous de répondre.

Chantal Daumerie

## Le Professeur Philippe Baele a reçu de la Mayo Clinic Alumni Association un titre prestigieux

Il s'agit de l'« Humanitarian Award » 2019, décerné également au Dr Patricia Walker de Minneapolis. Il est le seul non-Américain à avoir reçu cette distinction qui leur a été remise le 27 septembre dernier à la Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

*« Cet award ne récompense pas un individu, mais constitue surtout une merveilleuse reconnaissance des efforts opiniâtres fournis par nos équipes, pendant tant d'années, pour l'enseignement de l'anesthésie et de la transfusion, tant en Afrique qu'en Amérique Latine ».*

Le DES de Cotonou (Université d'Abomey-Calavi, Bénin) a changé le paysage de l'anesthésie en Afrique subsaharienne en formant plus de 130 médecins anesthésistes dont la grande majorité enseignent maintenant dans 14 pays d'Afrique : Bénin, Congo Brazzaville, Burkina Faso, Cameroun, Comores, Djibouti, Gabon, Guinée Conakry, Mali, Niger, République Centrafricaine, Tchad et Togo. Au fil des ans, nos services ont accueilli des dizaines de boursiers Africains.

Le *Curso Internacional de Especialización en Inmunohematología y Transfusión*, organisé conjointement par les universités *Universidad Nacional de Rosario* et *Instituto Universitario Italiano de Rosario* (Argentine), a diplômé plus de 90 cadres dont la majorité enseignent la transfusion dans 11 pays d'Amérique Latine : Argentine, Bolivie, Colombie, Costa Rica, Cuba, République Dominicaine, Guatemala, Nicaragua, Paraguay, Pérou, Salvador et Venezuela. Le DES interuniversitaire équivalent en Belgique a diplômé plus de 180 spécialistes pour 14 pays.

L'action du Professeur Baele s'est inscrite dans la continuité du rôle joué depuis 40 ans par les services d'anesthésiologie et de transfusion des Cliniques universitaires Saint-Luc, Mont-Godinne et du réseau UCLouvain, dans la formation de nombreuses équipes médico-chirurgicales pour l'Italie (Milan, Turin, Sardaigne), la Bolivie (Cochabamba), le Chili (Viña del Mar, Valparaíso, El Maule, Concepción, Talcahuano, Osorno), la Lituanie (Kaunas), le Venezuela (Maracaíbo), la Palestine (Jérusalem Est), le Nicaragua (Managua), le Ruanda (Kigali), la RDC (Bukavu, Kinshasa), le Viêt-Nam (Ho Chi Minh Ville, Nha Trang), le Bénin (Tanguieta, Cotonou), l'Ethiopie (Dire Dawa, Mekele), le Kenya (Mombasa), et sans doute beaucoup d'autres.

*« Ces nombreuses initiatives, ici ou lors de missions à l'étranger, le temps consacré et les efforts consentis par tant de nos collègues médecins de toutes disciplines, infirmier.e.s, kinésithérapeutes, perfusionnistes... loin de coûter à nos institutions, ont au contraire contribué à souder nos propres équipes, affiné leur savoir-faire (il en faut plus et faire preuve de plus d'imagination pour fonctionner en conditions difficiles), enrichi leurs connaissances, appris à relativiser leur*

*quotidien, donné une vision plus large –plus universitaire, dans le sens le plus « universel » du terme– de leurs métiers, augmenté leur désir d'enseigner, forgé leur esprit de corps, trempé leur résistance, bref, ces missions en pays moins favorisés ainsi que l'accueil de boursiers de ces pays ont joué et jouent encore un rôle premier dans la motivation et l'efficacité de nos propres équipes à servir chaque jour mieux les patients qu'elles prennent en charge ».*

En ces temps qui voient trop de personnes, trop de responsables, trop d'institutions, trop de gouvernements, dans un souci de pure gestion plutôt que de réalisation de projets humains, dans une poursuite d'efficacité plutôt que de sens, prôner le repli sur soi et se refermer sur eux-mêmes, le *Mayo Alumni Association Humanitarian Award* rappelle avec force combien l'ouverture sur le monde doit rester une des valeurs essentielles de l'Université et de la Médecine et doit se traduire en actes concrets.

Au terme d'une carrière passée au service des patients, dans le souci constant de la qualité des soins, dans un sentiment d'urgence d'enseigner les générations futures de praticiens, le professeur Baele a reçu cet « Humanitarian Award », attribué par une institution de renommée mondiale, comme une reconnaissance de l'engagement de toutes nos équipes dans cet effort de coopération au développement.



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).

**Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.**

### 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](http://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 via le site internet  
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact  
Isabelle Istasse  
Responsable éditorial  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

# Saxenda®

liraglutide injection

Conditionnement	Prix public	Prix patient
5 stylos 6 mg/ml	€ 244.99	€ 244.99



Maintenant avec  
un programme de suivi  
personnalisé **GRATUIT**  
d'un an pour vos patients

Inscription des patients sur  
[www.liva-start.com/fr](http://www.liva-start.com/fr)



Vos patients atteints d'obésité ont la **volonté**.  
Vous pouvez leur donner les **moyens**.



LINDA, institutrice, âge 40 ans, IMC 36 - Portrait de patient illustratif

**Saxenda® 6 mg/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications** : Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un indice de Masse Corporelle (IMC) initial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité), ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. **Schéma d'augmentation de la dose** :

	Dose	Semaines
Augmentation de la dose sur 4 semaines	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose d'entretien	3,0 mg	

Doses oubliées : Si une dose est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre la dose suivante prévue selon le schéma d'administration quotidienne. Une dose supplémentaire ou une dose plus importante ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée. Patients ayant un diabète de type 2 : Saxenda ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1. Au début du traitement par Saxenda, une réduction de la dose d'insuline ou des secrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiques) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose d'insuline et des secrétagogues de l'insuline. Populations particulières : **Sujets âgés** ( $\geq 65$  ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients  $\geq 75$  ans est limitée et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clearance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min). Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine  $< 30$  ml/min), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration** : Saxenda doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Saxenda doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il doit être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Saxenda à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. **Contre-indications** : Hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : La sécurité de Saxenda a été évaluée au cours de 5 essais en double aveugle, contrôlés versus placebo dans lesquels ont été inclus 5 813 patients obèses ou en surpoids présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9%). **Liste des effets indésirables** : Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhées, constipation. Fréquent : hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie - rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique), insomnie (principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement), vertiges, dysgueusie, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale haute, flatulences, éructation, distension abdominale, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, asthénie, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. Peu fréquent : déshydratation, tachycardie, pancréatite, vidange gastrique retardée (issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b), cholangite, urticaire, malaise. Rare : réaction anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance

rénale. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2** : Lors des essais cliniques menés chez des patients obèses ou en surpoids sans diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, aucun événement hypoglycémique sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) n'a été rapporté. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés par 1,6 % des patients traités par Saxenda et par 1,1 % des patients du groupe placebo ; néanmoins, ces événements n'ont pas été confirmés par une mesure de la glycémie. La majorité de ces événements était d'intensité légère. **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 0,7 % des patients traités par Saxenda et uniquement chez les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant. De plus, chez ces patients, une hypoglycémie symptomatique documentée a été rapportée par 43,6 % des patients traités par Saxenda et par 27,3 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients qui ne prenaient pas de traitement concomitant par sulfamide hypoglycémiant, 15,7 % des patients traités par Saxenda et 7,6 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés (définis par une glycémie  $\leq 3,9$  mmol/l et la présence de symptômes). **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par une insuline** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par une insuline et liraglutide 3,0 mg/jour en association à un régime alimentaire, de l'activité physique et jusqu'à 2 antidiabétiques oraux, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 1,5 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour. Dans cette étude, une hypoglycémie symptomatique documentée (définie par une glycémie  $\leq 3,9$  mmol/l et la présence de symptômes) a été rapportée par 47,2 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et par 51,8 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant, 60,9 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et 60,0 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : La majorité des événements gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée, transitoire et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces réactions survenaient généralement pendant les premières semaines de traitement et diminuaient au bout de quelques jours ou semaines de poursuite du traitement. Les patients  $\geq 65$  ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clearance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min) peuvent être davantage sujets aux effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. **Insuffisance rénale aiguë** : Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. La majorité des événements rapportés est survenue chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements ou des diarrhées entraînant une déplétion hydrique. **Réactions allergiques** : Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Tachycardie** : Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda. **Population pédiatrique** : Saxenda n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. Les troubles gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans deux études d'escalade de dose réalisées jusqu'à présent. **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** : EU/1/15/992/003 (5 stylos). **Date de mise à jour du texte** : 12/2019.

Saxenda® 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](http://www.afmps.be)  
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)  
ou Direction de la Santé - [pharmacovigilance@ms.ets.tlu](mailto:pharmacovigilance@ms.ets.tlu)

changing obesity™

BE20SX00006 - MAR 2020



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



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

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (Af)
4X 0,25 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€
4X 0,50 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€
4X 1 mg (1 stylo prérempli)	102,34€	0€

# OZEMPIC®

## 1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE SUPÉRIEUR<sup>1,2,4†</sup>**

Réduction d'HbA<sub>1c</sub> : -1,8% avec Ozempic® 1 mg vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg<sup>2</sup>



**UNE PERTE DE POIDS SUPÉRIEURE ET DURABLE<sup>1,4†,‡</sup>**

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®<sup>2</sup>



**BÉNÉFICES CV PROUVÉS<sup>1,3\*</sup>**

Réduction du risque CV de 26 %<sup>1,3\*\*</sup> (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](mailto: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. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de Ozempic et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée. **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 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, pancréatite aiguë, 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 à 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 hypoglycémiant. **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. **Pancréatites aiguës** : La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,3 % pour le sémaglutide et 0,2 % pour le comparateur. Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,5 % pour le sémaglutide et de 0,6 % pour le placebo. **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 4 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** : 03/2020.

**Références** : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Mars 2020. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I, et al. Semaglutide 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. Semaglutide 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 Semaglutide 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, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # [www.inami.be](http://www.inami.be) accessed on April 2020 : chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA<sub>1c</sub> > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.



Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark  
Trulicity® est une marque déposée appartenant à Eli Lilly and company  
Système national de déclaration des effets indésirables  
Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé - [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

BE2002M00005 - AVR 2020

