

JANVIER 2022

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



Louvain édical

Récepteur GLP-1 : premier agoniste oral

Transfusion : tempête sur le sang O négatif

Hyperferritinémie en routine

Anomalies biologiques hématologiques courantes

NOUVEAU

RYBELSUS®
semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !¹

Remboursé dès le 1^{er} décembre 2021

▼ 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.

Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition : Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus 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 afin d'améliorer le contrôle glycémique : • 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 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Quel est le dosage ?** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **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 semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprendant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 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 semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. 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 de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (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 entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 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 semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, des patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le 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 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **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 de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing
diabètes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com
BE21RYB00038 - NOV 2021


novo nordisk®

Pour les patients diabétiques de type 2 adultes,
dès la bithérapie avec la metformine¹

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé
F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSIN
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. BAECCK	Fr. HOUSIAU	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 macs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

JANVIER 2022

ÉDITORIAL

Nouvelle Année, Nouveaux Défis, Nouveaux Projets

Cédric Hermans 1

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Sémaglutide (Rybelsus®) – premier agoniste du récepteur au GLP-1 à prise orale

Michel P. Hermans 2

IMMUNOHÉMATOLOGIE

Tempête sur le 0 négatif : « dégât collatéral » du Patient Blood Management ?

Véronique Deneys, Louisiane Courcelles, Christine Pirlet, Corentin Streel 7

HÉMATOLOGIE

Que faire devant une hyperferritinémie ?

Géraldine Verstraete 14

RÉSUMÉS DES WEBINAIRES 2021

Gestion d'anomalies hématologiques biologiques courantes

Cédric Hermans, Marie-Christiane Vekemans 19

AMA CONTACTS 120

25



UCLouvain



Sémaglutide (Rybelsus®) – premier agoniste du récepteur au GLP-1 à prise orale?

Michel P. Hermans.

Louvain Med 2022 janvier; 141 : 2-7

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une nouvelle formulation du sémaglutide destinée à l'administration orale de cet agoniste du récepteur au GLP-1 (GLP1-RA). Le sémaglutide oral, récemment commercialisé en Belgique, est destiné au traitement de l'hyperglycémie d'adultes diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés (HbA1c >7.5%) sous metformine, avec ou sans insuline. Les études de phase 3 avec comparateurs actifs ou contre placebo ont montré une efficacité soutenue du sémaglutide oral à réduire l'HbA1c et le poids corporel, dans des populations représentatives de l'histoire naturelle du DT2 et de l'échelonnement progressif des thérapies hypoglycémiantes. L'étude prospective de survenue d'événement cliniques cardiovasculaires graves a confirmé la sécurité d'utilisation de cette nouvelle formulation du sémaglutide.

Tempête sur le O négatif : « dégât collatéral » du Patient Blood Management ?

Véronique Deneys, Louisiane Courcelles, Christine Pirlet, Corentin Streel

Louvain Med 2022 janvier; 141 : 7-13

Le *Patient Blood Management* est une approche multidisciplinaire qui a pour objectif de personnaliser et d'optimiser la transfusion. Outre l'intérêt évident pour le patient, l'application de cette méthodologie permet de réduire la consommation globale en composants sanguins. Un effet collatéral observé est une diminution non proportionnée de tous les composants sanguins selon le groupe sanguin, avec un effet de réduction négligeable portant sur les concentrés érythrocytaires O Rh négatif, déséquilibrant la chaîne d'approvisionnement. Ceci pourrait annoncer une pénurie chronique en ces produits. Il est donc indispensable de rééquilibrer besoins et ressources en composants sanguins en travaillant sur trois leviers d'action : réduire la demande, diminuer le gaspillage et optimiser l'approvisionnement.

Que faire devant une hyperferritinémie ?

Géraldine Verstraete

Louvain Med 2022 janvier; 141 : 14-18

Régulièrement dosée dans le cadre des bilans biologiques de routine, la ferritine est retrouvée majorée dans une proportion non négligeable de la population. L'hyperferritinémie entraîne une mise au point parfois exhaustive et inutile avec, bien souvent, un génotypage HFE motivé par une suspicion d'hémochromatose. Bien que ce soit la maladie génétique la plus fréquente, l'hémochromatose n'est pourtant pas la première cause d'hyperferritinémie. Dans les pays occidentaux, le syndrome métabolique et la consommation de boissons alcoolisées sont les premières étiologies qu'il faut évoquer. Une démarche diagnostique complète (anamnèse, examen clinique, bilan biologique avec bilan martial complet) permet d'en déterminer généralement la cause sans nécessité de consultation en milieu spécialisé.

Gestion d'anomalies hématologiques biologiques courantes

Cédric Hermans, Marie-Christiane Vekemans

Louvain Med 2022 janvier; 141 : 19-24

La quatrième édition des webinaires organisés par le Louvain Médical en date du 15 décembre 2021 était consacrée à l'interprétation des tests de base de la coagulation et à l'attitude face à la découverte d'une gammapathie monoclonale. Elle a été orchestrée par un duo d'hématologues.

La découverte fortuite d'une anomalie d'un ou de plusieurs tests de routine de la coagulation, (fréquemment un allongement du TCA) ou d'une gammapathie monoclonale est relativement courante en pratique clinique. Le présent résumé se veut avant tout didactique et pratique en privilégiant des messages pertinents et utiles dans la gestion de la conduite à tenir devant ces perturbations biologiques.

Nouvelle Année, Nouveaux Défis, Nouveaux Projets



Même si ce début d'année est dominé par l'incertitude quant à l'issue de la pandémie, c'est avec optimisme que le comité éditorial du Louvain Médical débute résolument 2022.

Pour alimenter cette vision positive et enthousiaste, citons avant tout la collaboration étroite renouvelée avec le Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) sous l'impulsion du Professeur Cassian Minguet. Ainsi notre lectorat s'étoffe chaque année de nouveaux lecteurs, maîtres de stage en médecine générale, auxquels l'abonnement au Louvain Médical est offert par le CAMG.

Cette année 2022 devrait voir de nombreuses initiatives appréciées se développer, se renforcer et se perpétuer. Il s'agit sans hésitation des webinaires qui connaissent un succès croissant avec près de 300 participants lors de la dernière session. Le format, les thématiques abordées, le timing semblent être les ingrédients de cette réussite que nous souhaitons renouveler et si possible amplifier.

La newsletter, distribuée auprès de 8500 médecins, semble également faire l'unanimité. Elle fait rayonner, au-delà de la version papier et du site internet, le contenu et la vivacité de notre revue.

Le Louvain Médical c'est aussi l'AMA Contact, un supplément qui a connu un renouveau extraordinaire ces deux dernières années sous l'impulsion d'un comité éditorial diversifié, passionné, et enthousiaste. Plus que jamais l'AMA Contact s'impose comme un formidable outil de communication avec toute la communauté et les Alumni en particulier.

Comme éditeur, je ne peux qu'espérer compter, cette année encore, sur le dynamisme et la créativité des auteurs soucieux de partager leur expertise et expérience de qualité, sur la réactivité des experts pour leur évaluation critique et bénéfique des soumissions, sur lecteurs dont nous devons mériter la fidélité et la confiance.

Il s'agit aussi de multiplier les collaborations avec nos partenaires pharmaceutiques dans un souci commun de diffusion et de partage d'informations thérapeutiques scientifiquement rigoureuses et validées.

Pour concrétiser ces objectifs, toute la rédaction du Louvain médical, que je remercie pour son dynamisme sans faille, se mobilisera cette Année 2022.

Professeur Cédric Hermans

BIPRESSIL[®]
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]
perindopril arginine

COVERAM[®]
perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]
perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]
perindopril arginine / indapamide

Sémaglutide (Rybelsus®) – premier agoniste du récepteur au GLP-1 à prise orale?

Michel P. Hermans

Semaglutide (Rybelsus®) – first GLP-1 receptor agonist available as oral formulation

Oral semaglutide (Rybelsus®) is a new formulation of semaglutide for oral administration of this GLP-1 receptor agonist (GLP1-RA). Oral semaglutide, recently marketed in Belgium, is indicated for the treatment of hyperglycemia in poorly controlled adult Type 2 diabetics (T2DM) (HbA1c >7.5%) while taking metformin, with or without insulin. Phase 3 studies with active comparators or placebo demonstrated oral semaglutide's sustained efficacy in reducing HbA1c and body weight in diabetic patients that were representative of the natural T2DM history, requiring the progressive stepping-up of glucose-lowering therapies. A prospective cardiovascular outcome trial recently confirmed the safety of this new semaglutide formulation.

KEY WORDS

Semaglutide, oral, Type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonist

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une nouvelle formulation du sémaglutide destinée à l'administration orale de cet agoniste du récepteur au GLP-1 (GLP1-RA). Le sémaglutide oral, récemment commercialisé en Belgique, est destiné au traitement de l'hyperglycémie d'adultes diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés (HbA1c >7.5%) sous metformine, avec ou sans insuline. Les études de phase 3 avec comparateurs actifs ou contre placebo ont montré une efficacité soutenue du sémaglutide oral à réduire l'HbA1c et le poids corporel, dans des populations représentatives de l'histoire naturelle du DT2 et de l'échelonnement progressif des thérapies hypoglycémiantes. L'étude prospective de survenue d'événement cliniques cardiovasculaires graves a confirmé la sécurité d'utilisation de cette nouvelle formulation du sémaglutide.

INTRODUCTION

Les agonistes du récepteur au glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA) font partie de l'arsenal thérapeutique destiné à contrôler l'hyperglycémie chronique dans le diabète de type 2 (DT2). Ils sont utilisés depuis de nombreuses années dans le cadre de schémas thérapeutiques de prise en charge glycémique du DT2. Ces molécules ont des effets physiologiques multiples, à la base des effets glycémiques recherchés (insulinotropique, incréтинique, insulinosensibilisant, satiétogène, réduction de la masse grasse et du poids) et d'autres actions pléiotropiques bénéfiques (notamment cardioprotecteur, hypotenseur et anti-protéinurique). Les dernières directives internationales recommandent d'ailleurs l'introduction précoce des GLP1-RA avec bénéfices cardiovasculaires (CV) démontrés chez les DT2 à haut risque CV, du fait d'une maladie CV athéro-thrombotique avérée ou de facteurs de risque CV prévalents (1,2).

ABRÉVIATIONS :

AVC: accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire ; DT2 : diabète de type 2; DTSQ: diabetes treatment & satisfaction questionnaire; GLP1-RA : agoniste du récepteur au glucagon-like peptide-1 ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1c ; IM: infarctus myocardique; SC: sous-cutané; SGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; SNAC : N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate] de sodium ; T2D: thiazolidinedione

SÉMAGLUTIDE SOUS-CUTANÉ

Les GLP1-RA sont dégradés rapidement par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4, et facilement éliminés au niveau rénal. Jusqu'à présent, tous les GLP1-RA à usage thérapeutiques étaient soit des analogues injectables du GLP1 natif, soit des peptides apparentés avec effets GLP1-RA, résistants à la dégradation enzymatique et à la clairance rénale, avec des demi-vies nécessitant une administration sous-cutanée (SC) biquotidienne, quotidienne, ou hebdomadaire (3,4). Le sémaglutide (Ozempic®) est une molécule analogue à 94% avec le GLP1 humain, destinée à l'administration sous-cutanée (SC) hebdomadaire. Le sémaglutide fait partie du groupe sélectif des GLP1-RA dont l'usage est spécifiquement recommandé par les directives pour le traitement des DT2 à risque CV élevé, parallèlement à son utilisation chez des patients DT2 « tout venant » insuffisamment équilibrés au plan glycémique (1,2). Comme d'autres GLP1-RA thérapeutiques, le sémaglutide hebdomadaire par voie SC est remboursé depuis plusieurs années en Belgique pour les patients adultes obèses recevant de la metformine, chez lesquels l'HbA1c >7.5% (avec ou sans insuline basale). Bien que les GLP1-RA à prise hebdomadaire représentent une avancée considérable pour l'acceptation, l'observance et l'adhérence au traitement par GLP1-RA, le mode d'administration SC peut représenter une barrière psychologique et pratique pour des patients DT2 potentiels. Cet obstacle a pu être surmonté avec le développement et la commercialisation de la toute première formulation orale d'un GLP1-RA décrite dans cet article.

SÉMAGLUTIDE ORAL

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est une formulation nouvelle et originale du sémaglutide permettant l'administration orale, en prise unique quotidienne. La structure moléculaire de beaucoup de polypeptides les rend inadaptés à l'administration orale, du fait de leur poids moléculaire élevé, de leur susceptibilité à la dégradation enzymatique, de leur faible perméabilité, de demi-vies souvent courtes, et de la grande variabilité d'effets intra- et inter-sujets. L'acylation du sémaglutide par un acide hydrogène-carboné prolongeant fortement la demi-vie de ce GLP1-RA, quelle que soit la voie d'administration, elle permet d'administrer ce composé par voie orale en prise unique quotidienne grâce à la présence dans le comprimé d'une substance agissant comme accélérateur d'absorption au niveau de la paroi gastrique (3-6).

Cet accélérateur d'absorption lipophile, co-formulé avec le sémaglutide dans un comprimé de Rybelsus®, consiste en du N-[8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate] de sodium, abrégé sous l'acronyme SNAC. Le SNAC exerce une fonction tampon au niveau du pH gastrique local, protège le sémaglutide de la dégradation enzymatique, et interagit de manière réversible avec les membranes cellulaires de la muqueuse gastrique pour accroître de manière transitoire l'absorption du sémaglutide. Des données scintigraphiques montrent que le sémaglutide

oral en présence de SNAC est absorbé rapidement (quelques dizaines de minutes) au niveau de la muqueuse gastrique, à partir du microenvironnement de surface entourant le comprimé en voie d'érosion. Le SNAC est dosé à 300 mg/comprimé, représentant un apport sodé faible de 23 mg par comprimé de Rybelsus®. Il n'y a pas d'effet défavorable connu chez l'homme concernant cette substance à ce dosage (3,5). La présence de nourriture dans l'estomac entrave l'absorption du produit, ce qui implique de prendre le comprimé à jeun, avec un volume de liquide modéré & à distance du repas suivant. Etant donné la demi-vie d'environ 1 semaine du sémaglutide, une prise orale quotidienne n'entraîne pas de problèmes en terme de variabilité d'effets intra-individuelle.

De manière analogue avec les effets observés suite à l'administration de sémaglutide hebdomadaire SC, l'effet du sémaglutide oral a été évalué sur l'apport énergétique, la préférence alimentaire, l'appétit, le contrôle de l'alimentation et le poids corporel chez des sujets avec DT2. Après 12 semaines de traitement, l'apport énergétique *ad libitum* était réduit sous sémaglutide oral par rapport au placebo, avec réduction de la masse grasse corporelle, augmentation de la satiété après petit-déjeuner riche en graisses, et un meilleur contrôle de l'alimentation (7).

PIONEER - PROGRAMME INTERNATIONAL D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3

Ces essais cliniques randomisés ont évalué l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral par rapport à différents comparateurs, placebo ou actifs, dans une série de populations de patients DT2 aux différents stades de l'histoire naturelle de l'hyperglycémie, de la perte de fonction sécrétoire, et de l'échelonnement des thérapeutiques hypoglycémiantes, et/ou représentant des populations spéciales, notamment l'insuffisance rénale chronique (études *PIONEER 1* à 5, 7 et 8). *PIONEER-6* était une étude de sécurité CV destinée à documenter, en conformité avec les prérequis de la FDA en matière de médicaments hypoglycémiantes nouvelles, la sécurité CV à long terme du sémaglutide oral sur la base de la survenue d'un critère d'évaluation composite de décès CV, d'infarctus myocardique (IM) non-fatal, et d'accident cérébro-vasculaire (AVC) non-fatal. La durée de cette étude n'était pas pré-déterminée, mais contingentée par la survenue d'un nombre suffisants d'événements CV majeurs (8,9).

PIONEER-1 a comparé l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral, en monothérapie vs. placebo chez des patients DT2 traités uniquement par mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et exercice physique). Trois dosages du sémaglutide (3mg/j, 7 mg/j & 14 mg/j) ont été étudiés dans des groupes suivis de manière parallèle vs. le groupe placebo, pendant 26 semaines. La monothérapie par sémaglutide oral a montré au terme du suivi une diminution supérieure et pertinente au plan clinique de l'HbA1c (3 doses testées) et une perte de poids (dose de 14 mg/j) par rapport au placebo. Le sémaglutide oral était bien toléré tout au long de l'étude, avec un profil de sécurité

et des effets secondaires conformes à ce qui était pressenti sur la base de l'expérience clinique acquise avec les GLP1-RA à administration SC, à l'exception évidemment des problématiques liées à l'administration SC. La majorité des effets indésirables gastro-intestinaux rapportés étaient de gravité légère à modérée, et consistaient majoritairement en nausées, vomissements ou diarrhée (10).

PIONEER-2 avait pour objectifs d'évaluer, de manière randomisée et ouverte pendant 52 semaines, l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral (à dose croissante jusqu'à 14 mg/j) par rapport à l'empagliflozine à dose maximale (25 mg), un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2I), chez des patients DT2 non contrôlés par une monothérapie par metformine. Le sémaglutide oral a été initié à 3 mg/j une fois par jour, augmenté à 7 mg/j (semaine 4), et à 14 mg/j (semaine 8). Après 26 semaines, le sémaglutide oral s'est révélé plus efficace que l'empagliflozine à réduire l'HbA1c, mais pas le poids corporel. Après 52 semaines, l'HbA1c et le poids corporel étaient davantage améliorés par le sémaglutide oral que par l'empagliflozine. Le sémaglutide oral était bien toléré dans cette étude, avec le profil de sécurité habituellement décrit pour les GLP1-RA à administration SC (11).

PIONEER-3 avait pour but de comparer, de manière randomisée et en double aveugle, l'efficacité et la sécurité à long terme du sémaglutide oral par rapport à la sitagliptine (100 mg), lorsqu'ajoutés à la metformine (avec ou sans sulfonilurée), chez des patients DT2. Le sémaglutide a été initié à 3mg/j et augmenté toutes les 4 semaines, d'abord à 7mg/j puis à 14mg/j. Après un suivi de 26 semaines (critère d'évaluation principal), le sémaglutide oral aux doses de 7mg/j et 14mg/j a entraîné des réductions significativement plus importantes d'HbA1c et de poids corporel par rapport à la sitagliptine 100 mg/j. Il n'y avait pas de différence significative en terme de réduction d'HbA1c entre sémaglutide 3 mg/j et sitagliptine 100 mg/j. Les événements indésirables à long terme observés sous sémaglutide oral dans *PIONEER-3* étaient en ligne avec ceux rapportés pour la classe des GLP1-RA à administration SC (12).

PIONEER-4 a évalué de manière randomisée et en double aveugle pendant 52 semaines le sémaglutide oral, à dose croissante jusqu'à 14 mg/j vs. liraglutide SC (dose croissante jusqu'à 1.8 mg/j) vs placebo, ces interventions étant ajoutées à la metformine ($\pm$ SGLT2I) chez des patients DT2. Le critère d'évaluation principal était le changement d'HbA1c à la semaine 26 (supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo et non-infériorité; supériorité par rapport au liraglutide SC), et le critère secondaire de confirmation était le changement de poids à la semaine 26 (supériorité du sémaglutide oral par rapport au placebo et au liraglutide). Cette étude a montré que le sémaglutide oral était non inférieur au liraglutide SC (et supérieur au placebo) en terme de diminution d'HbA1c, et supérieur en terme de diminution du poids par rapport au liraglutide et au placebo. La sécurité et la tolérance du sémaglutide oral étaient similaires à celles du liraglutide SC (13).

PIONEER-5 a comparé de manière randomisée et en double aveugle pendant 26 semaines le sémaglutide oral,

à dose croissante jusqu'à 14 mg/j (vs. placebo) ajouté à la metformine ou une sulfonilurée (ou les deux) ou à une insuline basale ($\pm$ metformine) chez des patients DT2 avec insuffisance rénale chronique modérée (filtration glomérulaire 30–59 mL/min/1.73 m²). Les paramètres d'évaluation étaient l'HbA1c à 26 semaines (critère primaire) et le changement de poids à 26 semaines (critère secondaire). Dans cette population spécifique de DT2, le sémaglutide oral s'est révélé efficace, et représente une option thérapeutique supplémentaire potentielle. La sécurité d'utilisation, y compris l'innocuité rénale, était conforme à celle documentée avec la classe des GLP1-RA à administration SC (14).

PIONEER-6 était une étude d'incidence d'événements CV majeurs, destinée à évaluer de manière randomisée et en double aveugle (durée médiane 68 semaines) la sécurité CV du sémaglutide oral, en visant une dose de 14 mg/j vs. placebo, ajouté aux traitements en cours (hypoglycémiant ou autres) prescrits en routine chez des patients DT2 à très haut risque CV, du fait d'une maladie CV avérée ou de facteurs de risque CV les mettant à haut risque de développer des événements CV délétères majeurs. Le critère d'évaluation principal était le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un composite d'événements CV majeurs [décès CV, IM non fatal; et AVC non fatal] (non-infériorité vs. placebo). Les critères d'évaluation secondaires comportaient le temps écoulé jusqu'à la survenue du critère composite principal élargi (i) à l'angor instable/insuffisance cardiaque avec hospitalisation; (ii) les décès de toutes causes; (iii) les composants individuels des critères composites; et (IV) l'HbA1c; le poids; les lipides; & la pression artérielle (15).

Le critère d'évaluation primaire est survenu chez 3,8% des patients de *PIONEER-6* sous sémaglutide vs. 4,8% des patients sous placebo (rapport des risques 0,79; intervalle de confiance [IC] à 95% 0,57-1,11; P<0,001 pour non-infériorité). Des décès CV sont survenus chez 0,9% des patients sous sémaglutide et 1,9% des patients sous placebo (rapport des risques 0,49; IC 95% 0,27-0,92). Un infarctus myocardique non-fatal est survenu chez 2,3% des patients sous sémaglutide vs. 1,9% des patients sous placebo (rapport des risques 1,18; IC 95% 0,73-1,90). Un accident cérébro-vasculaire non-fatal est survenu chez 0,8% des patients sous sémaglutide vs. 1,0% des patients sous placebo (rapport de risque 0,74; IC 95% 0,35-1,57). Des décès de toutes causes sont survenus chez 1,4% des patients sous sémaglutide vs. 2,8% des patients sous placebo (rapport de risques 0,51; IC 95% 0,31-0,84). *PIONEER-6* démontre que le profil de risque CV du sémaglutide oral n'est pas inférieur à celui du placebo (15).

PIONEER-7 a étudié de manière randomisée dans une étude ouverte de 52 semaines l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral administré avec un ajustement flexible des doses vs. sitagliptine 100 mg chez des patients DT2 sous doses quotidiennes stables de 1-2 hypoglycémiant(s) oral(aux) [metformine, sulfonilurées, SGLT2I, ou thiazolidinedione]. La dose de sémaglutide oral (3 mg/j - 7 mg/j - 14 mg/j) était ajustée selon la cible d'HbA1c pré-spécifiée & la tolérance au traitement. L'objectif principal

était la proportion de patients avec HbA1c <7.0% à 52 semaines, et l'objectif secondaire était le changement de poids à 52 semaines. *PIONEER 7* a démontré la supériorité sur le contrôle glycémique et une perte de poids supérieure sous sémaglutide oral avec ajustement flexible de dose par rapport à la sitagliptine, avec un profil de sécurité comparable à celui des GLP1-RA à administration SC (16).

Une **prolongation de PIONEER-7** a été réalisée pendant 52 semaines additionnelles pour évaluer au long cours le traitement par sémaglutide oral et l'effet d'un remplacement de la sitagliptine 100 mg par le sémaglutide oral. La prise de sémaglutide oral à long terme (104 semaines) avec ajustement flexible des doses a montré une persistance de la réduction d'HbA1c, avec une diminution supplémentaire du poids, et une bonne tolérance au long cours. Le remplacement de la sitagliptine par le sémaglutide oral à dose flexible a maintenu la réduction d'HbA1c, et a permis à davantage de patients d'atteindre les objectifs d'HbA1c avec un recours moindre à des agents hypoglycémisants supplémentaires (17).

L'essai clinique **PIONEER-8**, randomisé en double aveugle, a évalué pendant 52 semaines l'efficacité, la sécurité et la tolérance du sémaglutide oral ajouté à l'insuline ($\pm$ metformine) vs. placebo, avec comme critère principal d'évaluation le changement d'HbA1c à 26 semaines, et comme critère secondaire le changement de poids à 26 semaines. Trois dosages du sémaglutide (3mg/j, 7 mg/j & 14 mg/j) ont été étudiés dans des groupes suivis de manière parallèle vs. le groupe placebo. *PIONEER-8* a montré que le sémaglutide oral était supérieur au placebo pour réduire l'HbA1c et le poids en ajout à l'insuline ($\pm$ metformine) dans le DT2. Comme pour les autres études du programme *PIONEER*, la sécurité et la tolérance du sémaglutide oral étaient analogues à celles rapportées pour les GLP1-RA à administration SC (18).

EN PRATIQUE

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est indiqué chez l'adulte pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé au plan glycémique, 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, et **en association** avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Les effets secondaires sont analogues à ceux décrits pour le sémaglutide SC et les autres GLP1-RA à administration SC, en retranchant évidemment les problèmes éventuels aux sites d'injection de ces derniers.

Rybelsus® est disponible sous 3 dosages, contenant respectivement 3 mg, 7 mg, et 14 mg de sémaglutide.

Ces différents dosages sont destinés respectivement à l'initiation du traitement (**3 mg/jour** pendant le **1^{er} mois**), suivi d'une dose de maintenance (**7 mg/jour** pendant le **2^{ème} mois**, voire les **mois suivants**), et éventuellement, selon le contrôle glycémique individuel, d'une dose d'optimisation (**14 mg/jour** à partir du **3^{ème} mois** et pour les **mois suivants**).

Le comprimé doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée, sur un estomac vide, avec une gorgée d'eau (max 120 mL, soit ½ verre). Il est nécessaire d'attendre ≥ 30 minutes avant de boire, manger et/ou prendre d'autres médicaments oraux. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un SGLT2I ou à une TZD, le traitement par metformine et/ou SGLT2I ou TZD peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfonylurée ou par insuline, une diminution de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, l'expérience clinique de ce traitement chez les patients âgés de plus de 75 ans étant actuellement limitée. Aucun ajustement de dose n'est non plus nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (19). Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients en insuffisance rénale terminale. Enfin, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, même s'il convient d'être prudent chez les patients en insuffisance hépatique sévère, du fait de l'expérience limitée quant à l'utilisation du sémaglutide dans cette population (20).

Le sémaglutide oral ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1. Il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation du sémaglutide oral chez les patients ayant eu une chirurgie bariatrique. Comme le sémaglutide retarde la vidange gastrique, il existe une possibilité de modifier l'absorption d'autres médicaments administrés par voie orale, notamment lors d'un traitement par levothyroxine, pour lequel une surveillance des paramètres thyroïdiens est préconisée (21). En cas de (projet de) grossesse, le sémaglutide doit être interrompu, >2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie. Il en est de même en cas d'allaitement.

Les conditions de remboursement (autorisation préalable de la Mutuelle ou Trajets de Soins Diabète) sont identiques à celles des GLP1-RA à administration SC, à savoir DT2 avec HbA1c >7.5% sous metformine ($\pm$ autres hypoglycémisants, y compris insuline mais à l'exclusion de SGLT2I ou d'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4), et obésité avec indice de masse corporelle >30 kg/m² avant traitement.

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INTERNATIONAUX DE PHASE 3 AVEC SÉMAGLUTIDE ORAL (PROGRAMME PIONEER)

Nom de l'étude	n patients	type de diabète	durée (semaines)	type d'étude	traitement	comparateur	objectif principal	objectifs secondaires principaux	identifiant
PIONEER 1	703	DT2	26	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) en monothérapie	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02906930
PIONEER 2	822	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité; sécurité	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) ajouté à la metformine	empagliflozine 25 mg	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02863328
PIONEER 3	1864	DT2	78	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajouté à la metformine (± sulfonylurée)	sitagliptine 100 mg	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines; changement d'HbA1c et de poids à 52 semaines & 78 semaines	NCT02607865
PIONEER 4	711	DT2	52	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) vs. liraglutide (dose croissante jusqu'à 1,8 mg) ajouté à la metformine (± SGLT2i)	liraglutide ou placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines (supériorité vs. placebo; non-infériorité & supériorité vs. liraglutide)	changement de poids à 26 semaines (supériorité vs. placebo & liraglutide)	NCT02863419 EudraCT 2015-005210-30
PIONEER 5	324	DT2	26	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité; patients avec insuffisance rénale chronique modérée	semaglutide oral (dose croissante jusqu'à 14 mg) ajouté à la metformine ou une sulfonylurée (ou les deux) ou à une insuline basale (± metformine)	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT02827708 EudraCT 2015-005326-19
PIONEER 6	3183	DT2	68	randomisée; double aveugle; patients avec maladie CV ou maladie rénale chronique avérées &/ ou avec plusieurs facteurs de risque CV; survenue d'un composite d'événements CV	semaglutide oral (dose visée 14 mg) ajouté aux traitements courants	placebo	temps jusqu'à la survenue d'un événement CV majeur [combinaison de décès CV, d'IM non fatal; et d'AVC non fatal] (non-infériorité vs. placebo)	temps jusqu'à la survenue du critère composite principal élargi (i) à l'angor instable/insuffisance cardiaque avec hospitalisation; (ii) décès de toutes causes; (iii) composants individuels des critères composites; (IV) HbA1c; poids; lipides; & pression artérielle	NCT02692716
PIONEER 7	504	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité; sécurité; semaglutide oral avec ajustement flexible des doses; patients sous doses quotidiennes stables de 1-2 hypoglycémiantes oraux (metformine, sulfonylurées, SGLT2i, TZD)	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajusté selon HbA1c pré-spécifiée & tolérance	sitagliptine 100 mg	proportion avec HbA1c <7,0% à 52 semaines	changement de poids à 52 semaines	NCT02849080 EudraCT 2015-005593-38
PIONEER 7 - prolongation	382	DT2	52	randomisée; ouverte; efficacité & sécurité à long terme; durabilité du semaglutide oral avec ajustement flexible des doses; remplacement de sitagliptine 100 mg par semaglutide oral	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajusté selon HbA1c pré-spécifiée & tolérance	sitagliptine 100 mg	aucun	durabilité: changement d'HbA1c et du poids corporel; HbA1c <7,0 %; combinaison d'HbA1c <7,0% et réduction ≥ 1% d'HbA1c à 104 semaines; remplacement: HbA1c; poids; glycémie à jeun; DT2SQ; HbA1c <7,0% et ≤6,5%, perte de poids ≥5%; HbA1c <7,0% sans hypoglycémie/prise de poids; HbA1c <7,0% sans médicament de secours (104 vs. 52 semaines)	NCT02849080.
PIONEER 8	731	DT2	52	randomisée; double aveugle; efficacité; sécurité; tolérance	semaglutide oral (3 mg - 7 mg - 14 mg) ajouté à l'insuline (± metformine)	placebo	changement d'HbA1c à 26 semaines	changement de poids à 26 semaines	NCT03021187

AVC: accident vasculaire cérébral; DT2 : diabète de type 2; DT2SQ: diabetes treatment & satisfaction questionnaire; CV : cardio-vasculaire; IM: infarctus myocardique; SC: sous-cutané; SGLT2i: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; TZD: thiazolidinedione

CONCLUSIONS

La mise à disposition des patients DT2 d'une formulation orale d'un GLP1-RA est susceptible d'améliorer l'acceptation du traitement chez certains patients réfractaires aux injections, même hebdomadaires, ou n'ayant pas l'autonomie thérapeutique requise pour s'administrer en SC un GLP1-RA. L'arrivée du premier GLP1-RA oral à prise unique quotidienne est d'autant plus intéressante qu'elle devrait faciliter l'usage de cette

classe de manière précoce chez de nombreux patients DT2, souvent suivis en première ligne, encore au début de l'histoire naturelle du DT2 (et donc de l'échelonnement thérapeutique des agents hypoglycémisants), souvent non-insulino-requérants, et ce dès l'échec de la monothérapie par metformine. Cette formulation orale devrait permettre d'amorcer plus tôt le traitement par GLP1-RA chez certains patients, en améliorant l'acceptation et l'observance thérapeutique par rapport à une formulation injectable.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association Glycemic targets: Standards of medical Care-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S73-S84.
2. Buse JB, Wexler DJ, Apostolos T, *et al*. 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;43:487-493.
3. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, *et al*. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018; 10(467). doi: 10.1126/scitranslmed.aar7047.
4. Renukuntla J, Vadlapudib AD, Pateet A, *et al*. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm*. 2013; 447:75-93.
5. Baekdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, *et al*. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation. *Diabetes Ther*. 2021; 12:1915-1927.
6. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, *et al*. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58:781-791.
7. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, *et al*. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23:581-58.
8. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22:1263-1277.
9. Andersen A, Knop FK, Visboll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2021; 81:1003-1030.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchiet Y, *et al*. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42:1724-32.
11. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, *et al*. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42:2272-2281.
12. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, *et al*. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321:1466-80.
13. Pratley R, Amod A, Tetens Hoff S, *et al*. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019; 394:39-50.
14. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:515-27.
15. Husain M, Birkenfeld AD, Donsmark M, *et al*. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381:841-851.
16. Pieber TR, Bode B, Mertens A, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:528-39.
17. Buse JB, Bode BW, Mertens A, *et al*. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020; 8:e001649.
18. Zinman B *et al*. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42:2262-2271.
19. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, *et al*. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57:1571-1580.
20. Bækdal TA, Thomsen M, Kupcova V, *et al*. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58:1314-1323.
21. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, *et al*. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021; 17:1139-1148.

AFFILIATIONS

Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

PR. MICHEL P. HERMANS
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Tempête sur le O négatif : « dégât collatéral » du Patient Blood Management ?

Véronique Deney, Louisiane Courcelles, Christine Pirlet, Corentin Streef

Storm on O negative blood: "collateral damage" of patient blood management?

Patient blood management is a multidisciplinary approach that aims to personalize and optimize transfusion. In addition to the obvious benefit to the patient, applying this methodology reduces the overall consumption of blood components. A collateral effect observed is a disproportionate reduction in all blood components according to blood type, with a negligible reduction effect on O-Rh-negative red cell concentrates, thereby unbalancing the supply chain. This could herald a chronic shortage of these products. As a result, it appears essential to rebalance blood component needs and resources by working on three levers of action, which involve reducing demand, reducing waste, and optimizing supply.

KEY WORDS

Patient Blood Management, O-Rh-negative, shortage, transfusion

Le *Patient Blood Management* est une approche multidisciplinaire qui a pour objectif de personnaliser et d'optimiser la transfusion. Outre l'intérêt évident pour le patient, l'application de cette méthodologie permet de réduire la consommation globale en composants sanguins. Un effet collatéral observé est une diminution non proportionnée de tous les composants sanguins selon le groupe sanguin, avec un effet de réduction négligeable portant sur les concentrés érythrocytaires O Rh négatif, déséquilibrant la chaîne d'approvisionnement. Ceci pourrait annoncer une pénurie chronique en ces produits. Il est donc indispensable de rééquilibrer besoins et ressources en composants sanguins en travaillant sur trois leviers d'action : réduire la demande, diminuer le gaspillage et optimiser l'approvisionnement.

INTRODUCTION

Le *Patient Blood Management* (PBM) ou « Gestion du sang du patient et pour le patient » (1), est un concept développé afin de faire face à l'augmentation des demandes en composants sanguins suite à l'accroissement de l'offre de soins et au vieillissement de la population (2). Il s'agit d'une approche thérapeutique multidisciplinaire et multiprofessionnelle, centrée sur le patient ayant pour objectif de personnaliser et optimiser la transfusion. Cette approche repose sur trois piliers : l'optimisation de l'hématopoïèse et des réserves sanguines du patient, la minimisation des pertes de sang et l'optimisation de la tolérance physiologique à l'anémie.

L'implémentation du PBM dans les institutions hospitalières belges a été favorisée grâce à la mise en place du Comité BeQuint au sein du SPF Santé Publique en 2013. Celui-ci, par le biais d'enquêtes et de mise à disposition de matériel didactique pour la formation du personnel médical et soignant, a renforcé l'adoption de bonnes pratiques en matière de transfusion dans les hôpitaux.

ABRÉVIATIONS :

BEST : Biomedical Excellence for Safer Transfusion, CED : Concentré Erythrocytaire Déleucocyté, CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques, ISBT : International Society of Blood Transfusion, PBM : Patient Blood Management

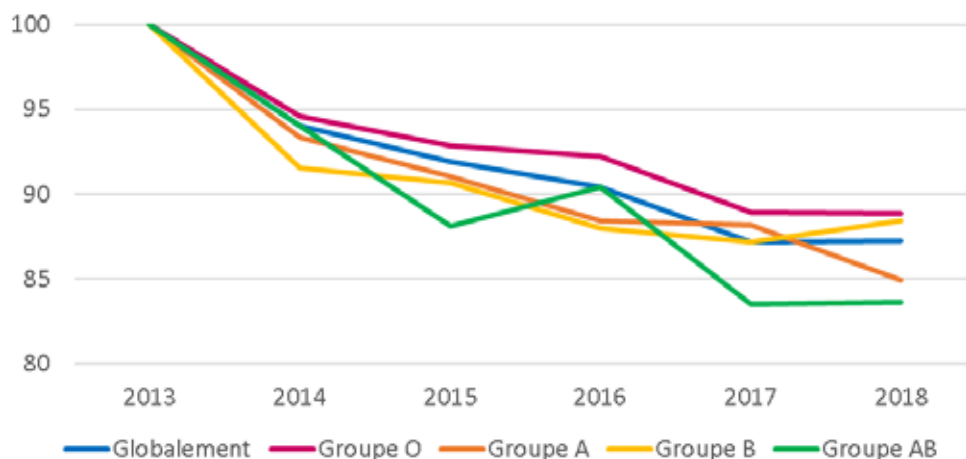
QUEL EST L'IMPACT DU PBM EN BELGIQUE ?

La mise en place du PBM a eu un effet considérable sur la consommation des composants sanguins, particulièrement les concentrés érythrocytaires (CED). En effet, selon les statistiques disponibles sur le site de l'AFMPS, le nombre de poches transfusées par les institutions hospitalières a diminué de 12.8% entre 2013 et 2018 (3). [Durant la même période, la diminution a atteint 9.2% au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc.] Cette diminution ne s'est pas faite de façon proportionnelle

selon le groupe ABO, mais a porté essentiellement sur les CED de groupes sanguins A et AB, alors que la proportion des CED de groupes sanguins B et O a quant à elle légèrement augmenté (Figure 1).

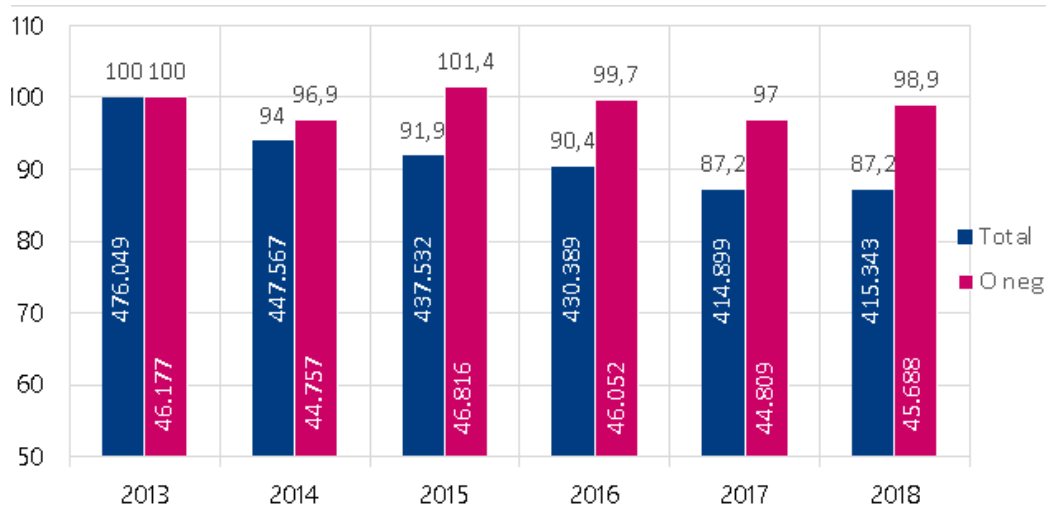
Fait plus inquiétant, si l'on prend en considération le groupe sanguin O Rh négatif en particulier, la diminution de consommation a été quasiment anecdotique durant la même période (-1.1%), soit 489 poches par rapport à une diminution totale de 60.706 CE, tous groupes confondus (Figure 2).

FIGURE 1.



Évolution de la consommation en concentrés érythrocytaires dans les institutions hospitalières belges entre 2013 et 2018. L'année 2013 a été considérée comme année de référence (100%). La diminution globale est de 12.8%. La répartition des unités selon le groupe sanguin ABO montre que la diminution porte essentiellement sur les CED de groupes sanguins A (-15.1%) et AB (-16.4%) plutôt que sur les CED de groupes sanguins B (-11.6%) et O (-11.2%) (3).

FIGURE 2.



Évolution de la consommation de toutes les poches de CED (en bleu) et des poches de CED de groupe sanguin O Rh négatif (en rose). Les données sont exprimées en valeurs absolues (nombres dans les colonnes) et en pourcentage (au-dessus des colonnes) par rapport à l'année de référence (2013) considérée comme 100%. (3).

La conséquence en est donc qu'actuellement les CED de groupe sanguin O négatif représentent plus de 11% des poches distribuées dans les institutions hospitalières, alors que ce groupe sanguin n'est présent que chez 6.8% des individus caucasiens constituant la toute grande majorité des donneurs de sang en Belgique.

Cette observation n'est pas propre à la Belgique et inquiète bon nombre d'experts en transfusion (4, 5). A titre d'exemple, on peut citer la situation en Australie où la proportion de CED de groupe O Rh négatif distribués aux hôpitaux est actuellement de 17% (6). Une prudence s'impose cependant dans l'interprétation de ces chiffres puisque ceux-ci renseignent plutôt sur la proportion de produits distribués par les établissements de transfusion sanguine aux hôpitaux et non sur la consommation réelle des hôpitaux (7) qui pourrait dans certains cas, ne pas être appropriée.

« OÙ PART LE O NÉGATIF » ?

Les raisons évoquées devant l'augmentation de la proportion de O Rh négatif sont diverses (4, 8, 9) : utilisation préférentielle dans les situations d'urgence lorsque le groupe sanguin du patient n'est pas connu, utilisation exclusive en néonatalogie, utilisation lorsqu'il existe une pénurie dans un autre groupe sanguin, utilisation dans le décours des allogreffes de CSH ABO non identiques, rationalisation dans la gestion des stocks de l'hôpital (surtout pour les petites structures), utilisation pour éviter la péremption, utilisation chez les patients ayant des allo-anticorps ou nécessitant des globules rouges portant un phénotype particulier. A titre d'exemple, on peut citer le phénotype Dccee présent chez plus de 45% des personnes d'origine africaine

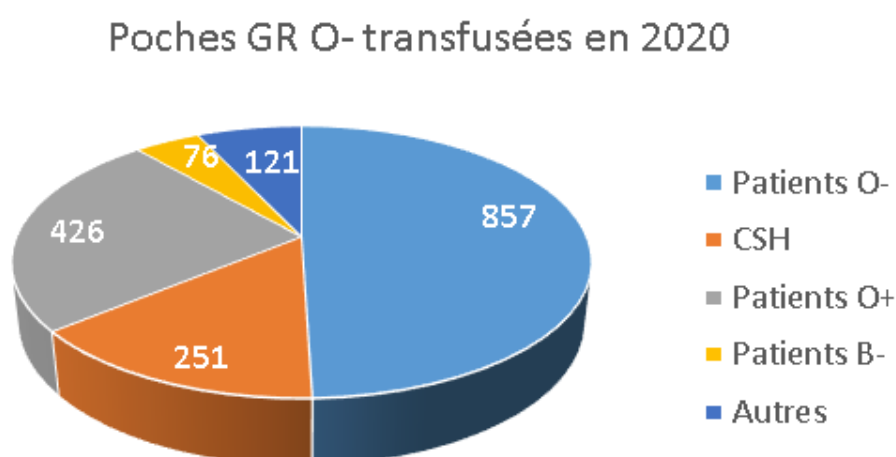
mais chez seulement 2% des individus caucasiens (10). La seule alternative possible pour transfuser ces patients Dccee, le plus souvent de groupe O, est de choisir des CED de groupe (O) Rh négatif,

L'utilisation des CED O Rh négatif a été évaluée aux Cliniques Universitaires Saint-Luc durant l'année 2020. Les résultats sont repris ici (Figure 3). 1731 CED ont été transfusés durant ces douze mois : près de la moitié (49.5%) ont été transfusés en isogroupe à des receveurs O Rh négatif, 24.6% à des receveurs O Rh positif, majoritairement des patients d'origine africaine (cf. supra) et des nouveau-nés, 14.5% à des receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 4.4% à des receveurs B Rh négatif et 7% à des receveurs non O.

Ces données sont très proches de celles obtenues par l'étude GROUP (*Group O Utilization Patterns*) du groupement collaboratif BEST (*Biomedical Excellence for Safer Transfusion*) réalisée dans 38 hôpitaux de 11 pays différents (8). Une autre grande étude rétrospective réalisée dans trois hôpitaux académiques et portant sur 314.968 transfusions a permis de mettre en évidence que 8.9% de CED de groupe O ont été transfusés à des receveurs non O pour les raisons suivantes : situation de trauma, risque de péremption, utilisation en ambulatoire, pénurie dans les autres groupes sanguins, besoin de sang phénotypé, patients hospitalisés en unité de soins intensifs (11).

Il existe divers facteurs qui peuvent influencer l'utilisation accrue mais appropriée de CED de groupe O Rh négatif, comme le nombre et le type de spécialités médicales présentes dans l'hôpital : on peut ainsi évoquer la présence d'un trauma center, d'une maternité, d'une unité de chirurgie cardiovasculaire urgente (12).

FIGURE 3.



Répartition des CED O Rh négatif transfusés durant l'année 2020 en fonction du groupe sanguin du receveur. Les données sont présentées en valeurs absolues. CSH regroupe les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques et présentant un chimérisme ne permettant pas de définir leur groupe sanguin.

Cependant force est de constater que dans certaines situations, l'utilisation de CED O Rh négatif n'est pas optimale voire inappropriée, parmi lesquelles : la transfusion à des receveurs non O Rh négatif pour éviter la péremption [l'âge moyen des CED O Rh négatif au moment de la transfusion est en moyenne plus élevé que pour les CED d'autres groupes sanguins, dû au fait que les CED ne seraient pas transfusés tant qu'il n'y a pas une indication obligatoire pour leur utilisation avec le risque d'augmenter le taux de péremption (13)], la transfusion à des receveurs non O Rh négatif ayant besoin de CED avec un phénotype particulier (« surdépendance » liée au fait que le phénotype étendu est réalisé plus fréquemment sur les CED O Rh négatif), la dispersion des ressources (stocks satellites en particuliers dans les services d'urgence ou en cas d'organisation multi-sites), l'utilisation abusive en situation d'urgence sans switch vers le groupe sanguin du patient,...

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES POUR LES BANQUES DE SANG HOSPITALIÈRES ?

La banque de sang est une fonction hospitalière. L'Arrêté Royal du 17 février 2005 lui a confié diverses missions, parmi lesquelles celle de disposer en tout moment du sang correspondant aux besoins des patients et de délivrer du sang compatible dans les délais requis en respectant les règles immunologiques. Elle exerce donc diverses tâches de gestion basées sur quelques principes fondamentaux de fonctionnement :

1. Il est indispensable de connaître les besoins des patients, tant quantitatifs que qualitatifs (indicateurs d'activité, indicateurs clés de performance).
2. Il faut disposer de procédures claires pour faire face à toutes les situations et en particulier les urgences hémorragiques avec menace vitale immédiate.
3. Il est essentiel de pouvoir trouver un équilibre entre les risques de pénurie et les risques de péremption : par respect éthique vis-à-vis des donneurs de sang et par souci budgétaire.
4. Il est fondamental de ne pas perdre de vue que la banque de sang a un intérêt « collectif » puisqu'elle doit pouvoir répondre aux besoins de tous les patients de son institution hospitalière et non pas uniquement à ceux d'un patient donné.

LES GLOBULES ROUGES DE GROUPE O RH NÉGATIF SONT-ILS VRAIMENT « UNIVERSELS » ?

La présence d'anticorps naturels anti-A et/ou anti-B chez 97% des individus (les sujets de groupe sanguin A, B et O) fait du groupe O celui qui est utilisé dans toutes les situations où le groupe ABO du patient n'est pas connu, puisque les hématies de sujets O ne portent ni antigène A ni antigène B ; et puisque l'antigène RhD est le plus immunogène des antigènes érythrocytaires (14), on a toujours privilégié le choix de sang RhD négatif pour minimaliser au maximum les risques d'alloimmunisation.

Si les globules rouges de groupe O Rh négatif ont longtemps été considérés comme « universels », c'est-à-dire transfusables sans danger à n'importe quel individu quel que soit son groupe sanguin, on sait maintenant que ceux-ci doivent plutôt être considérés comme un « moindre mal nécessaire » dans les situations d'urgence et qu'ils peuvent dans certains cas, se révéler totalement incompatibles (receveurs de groupe Bombay).

En effet, le groupe de travail « Nomenclature » de la Société Internationale de Transfusion Sanguine (ISBT) a actuellement décrit 43 systèmes de groupes sanguins (ABO étant le premier d'entre eux, RH le quatrième) et plus de 350 antigènes, potentiellement présents à la surface des hématies. Les molécules des systèmes ABO et RH ne représentent donc qu'une petite facette des antigènes érythrocytaires. Tous ces antigènes peuvent induire une réaction d'alloimmunisation (en cas de transfusion et/ou de grossesse), résultant en la synthèse d'anticorps anti-érythrocytaires que l'expertise du laboratoire d'immunohématologie permettra d'identifier afin de prévenir tout incident d'incompatibilité ultérieure.

Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature de présence d'anticorps préformés chez des patients transfusés en situation d'urgence avec menace vitale immédiate par des globules rouges O Rh négatif qui se sont révélés a posteriori incompatibles par la présence d'un anticorps anti-RH4 ou anti-JK1 par exemple (15, 16).

COMMENT RÉ-ÉQUILIBRER BESOINS ET RESSOURCES

Équilibrer l'approvisionnement et les besoins en composants sanguins est un véritable défi de tous les jours, en période stable et en situation fragile, mais surtout en cas de pénurie. Les solutions sont multiples et impliquent les différents partenaires de la chaîne transfusionnelle, établissements de transfusion sanguine, banques de sang hospitalières et prescripteurs (17).

Une pénurie est définie lorsque les besoins des patients dépassent les capacités de production des établissements de transfusion sanguine (14), avec un risque de sous ou non transfusion dont les conséquences peuvent être graves. Elle peut être globale, mais le plus souvent elle se manifestera graduellement par l'épuisement de certains groupes ou phénotypes, le groupe O Rh négatif étant le candidat le plus à risque.

Un des problèmes majeurs auxquels sont confrontées les banques de sang est le déséquilibre entre la répartition des groupes sanguins ABO RH de leurs patients (liée à la variation des origines ethniques) et celle des donneurs de sang (principalement caucasiens). A titre d'exemple, nous avons cité précédemment le phénotype Dccee présent principalement dans les ethnies africaines. Ce problème est aggravé par les nouvelles modalités de prise en charge des patients drépanocytaires, bénéficiant depuis quelques années d'échanges érythrocytaires qui nécessitent des quantités importantes de CED.

Globalement, il existe trois leviers d'action : réduire la demande, diminuer le gaspillage et augmenter/optimiser l'approvisionnement.

RÉDUIRE LA DEMANDE ET ADAPTER LA DISTRIBUTION NOMINATIVE

Le Comité de transfusion hospitalier et les experts en transfusion doivent réaliser un travail efficace afin d'optimiser la qualité des prescriptions de composants sanguins (14) et faire la chasse aux indications inappropriées (18) en tenant compte des catégories de patients dont ils ont la charge.

- Toute initiative en termes de **PBM** doit être encouragée : dépistage et correction des anémies préopératoires en cas de chirurgie élektive, diminution du volume sanguin prélevé pour les analyses de laboratoire, réduction des saignements peropératoires, politique transfusionnelle restrictive plutôt que libérale (19), **distribution unitaire** des concentrés érythrocytaires et vérification de leur efficacité,...
- Des **indicateurs clés de performance** et de suivi concernant l'utilisation des composants sanguins (20) doivent être mis en place et discutés au moins une fois par an en comité de transfusion et avec l'établissement de transfusion sanguine, fournisseur des composants sanguins.
- Un élément essentiel est de définir une **priorisation** des indications de transfusion tenant compte de la gravité de la situation clinique du patient et du degré d'urgence (21). Celle-ci doit être définie par le Comité de transfusion, idéalement « à froid », c'est-à-dire en dehors d'une situation de pénurie.
- Les CED O Rh négatif doivent être réservés pour des indications bien définies et indispensables (6, 12).
- La rareté des composants sanguins Rh négatif rend inévitable la transfusion de **CED de groupe Rh positif** dans certaines situations (6), soit pour prévenir un risque de pénurie, soit malheureusement lorsque celle-ci est installée. L'étude OPTIMUS du groupe BEST (9) a permis de calculer que l'utilisation de CED O Rh négatif aurait pu être réduite de 44.5% si des CED O Rh positif avaient été transfusés à tous les receveurs O Rh négatif de plus de 50 ans, de 9.9% à tous les patients de plus de 80 ans, de 8.7% à tous les patients de plus de 50 ans hospitalisés dans une unité de soins intensifs. Le risque d'une alloimmunisation préexistante chez le patient à transfuser et qui ne serait pas détectée est quasi de zéro compte tenu de la sensibilité des techniques de laboratoire utilisées actuellement. Par contre, la transfusion de CED Rh positif à des receveurs de groupe Rh négatif peut entraîner l'apparition d'anticorps chez certains patients. Le taux d'immunisation varie selon divers facteurs: s'il est en moyenne compris entre 20 et 30% chez des patients polytraumatisés (22), il est bien inférieur chez les patients plus âgés (13) ou immunodéprimés (23, 24, 25, 26). Dans une étude prospective portant sur 554 patients de groupe Rh négatif transfusés, si l'incidence de l'alloimmunisation était globalement de 21.4% après transfusion de CED Rh positif, on a pu constater que près de 90% des patients avaient formé leurs anticorps lors des quatre premiers CED

incompatibles (13), ce qui pourrait constituer un « seuil » d'immunisation. La ré-exposition à des CED de groupe Rh positif après un épisode hémorragique initial n'augmenterait pas le taux d'alloimmunisation (27).

- La prise en charge des **hémorragies aiguës** avec menace vitale doit suivre un protocole clair : transfuser d'emblée des CED O Rh positif aux patients adultes de sexe masculin et aux femmes au-delà de l'âge de procréer (fixé à 45 ans pour la transfusion aux CUSL) comporte peu de risques puisque plus de 85% des receveurs sont de groupe Rh positif ; ceci permettrait de « sauver » jusqu'à 10% de poches O Rh négatif pour les femmes Rh négatif en âge de procréer ou les patients alloimmunisés, et de réduire le risque de pénurie (28). Si malgré tout, le patient, quel que soit son groupe sanguin, possédait des anticorps anti-Rh préformés [éventualité rare estimée à 1.9% dans une étude australienne, (29)], il n'y a pas de risque de réaction hémolytique intravasculaire aiguë compte tenu de la nature isotypique des anticorps anti-Rh (30). Il faudrait qu'un maximum de deux poches O non compatibles soient administrées dans ces situations et qu'ensuite les CED administrés soient « switchés » dans le groupe sanguin du patient afin d'épargner les stocks de sang de groupe O qu'il convient de réserver aux patients de ce groupe sanguin (6).
- La **formation** continue du personnel de la banque de sang est essentielle afin que soit promue la transfusion de CE ABO identiques plutôt que compatibles. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il faut sélectionner des composants sanguins ayant un phénotype particulier (4).

DIMINUER LE GASPILLAGE

Un composant sanguin est considéré comme gaspillé soit lorsqu'il n'est pas utilisé, soit lorsqu'il est utilisé à mauvais escient. Pour des raisons éthiques évidentes vis-à-vis des donneurs et en vue de respecter un équilibre financier, le gaspillage du sang doit être réduit de façon maximale. Une étude internationale réalisée par l'ISBT a permis d'évaluer le taux de péremption des poches à 1.6% en Europe, 1.3% en Amérique du Nord, et 2.4% dans le reste du monde (31). Il est important de souligner que la majorité des institutions ayant répondu étaient des hôpitaux académiques, disposant de réserves importantes de composants sanguins. Même si ces taux sont relativement bas, ils ont un impact sur l'approvisionnement en réduisant la disponibilité des composants sanguins et en augmentant le coût pour les institutions hospitalières.

Afin de diminuer les risques de péremption et/ ou de destruction des composants sanguins, on peut agir sur différents points :

- Revoir régulièrement les stocks optimaux et critiques de composants sanguins et éviter le « surstock ». Un bon indicateur est la durée de stockage des produits

à la banque de sang : celui-ci ne doit pas excéder 7 à 10 jours en moyenne pour les CED de groupes O et A.

- Diminuer le temps de réservation des poches pour un patient donné.
- Surveiller les équipements de stockage pour éviter les ruptures de la chaîne du froid (CED).
- Revoir la nécessité de garder des stocks décentralisés dans les services d'urgences lorsque ceux-ci sont géographiquement proches de la banque de sang ou lorsque l'utilisation des poches d'urgence est peu fréquente.

Même si les conventions entre les hôpitaux et les ETS ne le permettent pas actuellement en Belgique, il serait pertinent de réfléchir à la possibilité de rotation régulière entre les hôpitaux pour minimiser les risques de péremption et d'utilisation inappropriée (pour éviter la péremption). Certains ont même proposé d'appliquer des prix différents pour les composants selon leur groupe sanguin, ceci afin d'éviter que les petites institutions hospitalières ne gardent des stocks trop importants et afin de permettre une rotation plus efficiente vers les plus grandes structures (4).

AUGMENTER / OPTIMISER L'APPROVISIONNEMENT

Disposer en tout moment de composants sanguins pour faire face aux besoins réguliers mais également à une éventuelle catastrophe, certes rare, est une tâche parfois très laborieuse pour les ETS. Suite aux attaques terroristes récentes, les établissements de transfusion sanguine ont appris à mieux gérer l'urgence, mais les donneurs de sang sont parfois difficiles à convaincre en période « chronique » et ne réalisent pas que le sang transfusé durant les catastrophes a été collecté avant les événements (32).

Les données récentes de l'évolution de la consommation en composants sanguins rendent plus que jamais indispensable une adaptation des établissements de transfusion sanguine qui doivent adopter une méthodologie en flux tiré basé sur les besoins réels des institutions hospitalières plutôt qu'en flux poussé.

- Les concentrés érythrocytaires de groupe O Rh négatif doivent être considérés comme une ressource précieuse qui doit être gérée minutieusement (33). Les donneurs de groupe O Rh négatif doivent être particulièrement **conscientisés**.
- Le nombre de dons de sang autorisés par an en Belgique est de quatre (en termes d'unités globules rouges). Or, le nombre moyen de dons par donneurs est de moins de deux (3), pour des raisons diverses. Le recours aux prélèvements de « doubles rouges » par **aphérèse** doit absolument être encouragé, en particulier pour les donneurs de groupe O (ce procédé permet de récolter deux concentrés érythrocytaires lors d'une seule séance d'aphérèse). Le Conseil Supérieur de la Santé a rendu un avis favorable en ce sens en 2008 (34).

- Il est indispensable de développer un programme de recrutement parmi les « **minorités ethniques** », très peu représentées dans la population de donneurs en Belgique et présentant des phénotypes érythrocytaires différents de ce qui est observé chez les individus caucasiens. Ceci permettrait de répondre aux demandes sans cesse croissantes de composants sanguins compatibles pour les patients ayant de grands besoins transfusionnels (prise en charge de la drépanocytose) (35).
- Il est pertinent d'encourager le don de sang auprès des familles des patients transfusés de façon chronique (excellents « **ambassa-donneurs** »)
- Il semble pertinent de revoir les **critères de sélection au don de sang**. En effet, en Belgique, la loi sur le sang a été rédigée alors qu'étaient révélés les dessous du scandale du sang contaminé. Suite à cela et parce que le recrutement des donneurs ne posait pas de problème à ce moment-là, le principe de précaution a été appliqué au maximum. Les données récentes devraient autoriser à revoir les décisions dans un processus d'évaluation et de gestion des risques.
- Finalement, il est indispensable d'adapter la stratégie de prélèvement d'un composant sanguin particulier selon le groupe sanguin du donneur (« **matching personnalisé** ») (5) : concentrés érythrocytaires pour les donneurs O, plasma pour les donneurs AB, par exemple.

CONCLUSIONS & RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Disposer d'un approvisionnement sûr en termes qualitatifs mais aussi quantitatifs est un élément clé en médecine transfusionnelle.

L'application du PBM et le déséquilibre ethnique entre les populations de donneurs de sang et de patients sont deux facteurs de risque importants de pénurie chronique en sang O Rh négatif.

Les CED de groupe sanguin O Rh négatif sont le nouvel « or rouge » et ne devraient être transfusés qu'à des patients qui en ont réellement besoin afin de prévenir ou de faire face aux situations de pénurie.

Des procédures claires doivent être approuvées au sein du Comité de transfusion hospitalier.

Les établissements de transfusion doivent s'adapter aux « nouveaux besoins » des institutions hospitalières en adoptant une stratégie de prélèvement de type « matching personnalisé » selon le groupe sanguin, en favorisant le prélèvement de deux unités de globules rouges par aphérèse, et en orientant leur recrutement vers les donneurs provenant des « minorités ethniques ».

RÉFÉRENCES

1. Folléa G. Gestion du sang du patient et pour le patient. *Transfus Clin Biol.* 2016; 23 :175-186.
2. Greinacher A, Fendrich K, Brzenska R, Kiefel V, Hoffman W. Implications of demographics on future blood supply: a population-base cross-sectional study. *Transfusion.* 2011; 51:702-709.
3. AFMPS. Hemovigilance en Belgique – Rapport annuel 2018. <https://www.afmps.be>.
4. Hirani R, Wong J, Diaz P, Mondy P, Hogan C, Dennington PM, et al. A national review of the clinical use of group O D- red blood cell units. *Transfusion.* 2017; 57:1254-1261.
5. Beckman N, Yazer M, Land K, Chesneau S, Caulfield J. Blood banks meet the paradox of Gabriel's Horn: what are the options to maintain supply as demand decreases. *Transfus Med.* 2016; 26:170-176.
6. National Blood Transfusion Committee - Australian Red Cross Lifeblood. Use of group O RhD negative red cells. 3 August 2019. <http://donateblood.com.au> (consulté le 20 novembre 2021)
7. Yazer MH, Jackson B, Beckman N, Chesneau S, Bowler P, Delaney M, et al, on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusions (BEST) Collaborative. *Transfusion.* 2016; 56:1965-1973.
8. Zeller MP, Barty R, Aandahl A, Apelseth TO, Callum J, Dunbar NM, et al, on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusions (BEST) Collaborative. *Transfusion.* 2017; 57:2329-2337.
9. Dunbar NM, Yazer MH, and the OPTIMUS Study Investigators on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusions (BEST) Collaborative. *Transfusion.* 2000; 58:1348-1355.
10. Reid ME, Lomas-Francis C. in *The Blood Group Antigen Facts Book*. 2nd edition. Elsevier Academic Press, London 2004.
11. Barty RL, Pai Y, Liu Y, Arnold DM, Cook RJ, Zeller MP, Hedde NM. Group O RBCs: where is universal donor blood being used. *Vox Sang.* 2017; 112:336-342.
12. Page J, MacRate E, Webb M, Birchall J on behalf of the South West Regional Transfusion Committee. *Transfus Med.* 2014; 24:109-113.
13. Gonzalez-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, Martin-Sanchez J, Encinas C, Conde MP et al. Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion.* 2008; 48:1318-1324.
14. Py JY. Choix des concentrés érythrocytaires délivrés par les dépôts et sécurité transfusionnelle immunologique. *Transfus Clin Biol.* 2010; 17 :334-340.
15. Mulay SB, Jaben EA, Johnson P, Badjie K, Stubb J. Risks and adverse outcome associated with emergency-release red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2013; 53:1416-1420.
16. Mirafior E, Yeung L, Strumwasser A, Liu T, Victorino GP. Emergency uncrossmatched transfusion effect on blood type alloantibodies. *J Trauma.* 2011; 72:48-53.
17. Virk MS, Lancaster D, Quach T, Lim A, Shu E, Belanger G, Pham TD. Optimizing O-negative RBC utilization using a data-driven approach. *Transfusion.* 2020; 60:739-746.
18. Crispin PJ, Burgess M, Crispin TM. Transfusion demand control strategies: potential efficacy of hospital and regional interventions. *Transfus Apher Sci.* 2010; 43:341-345.
19. Carson JL, Guyatt G, Hedde NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines for the AABB. Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016; 316:2025-2035.
20. Goel R, Patel EU, White JL, Chappidi MR, Ness PM, Cushing MM, et al. Factors associated with red blood cell, platelet, and plasma transfusions among inpatient hospitalizations: a nationally representative study in the United States. *Transfusion* 2019; 59:500-507.
21. Neurath D, Cober N, Owens W, Giulivi A. Contingency plan implementation. *Transfus Apher Sci.* 2012; 46:337-340.
22. Yazer M, Triulzi D, Sperry J, Corcos A, Seheult J. Rate of RhD-alloimmunization after the transfusion of RhD-positive red blood cell containing products among injured patients of childbearing age: single center experience and narrative literature review. *Hematology.* 2021; 26: 321-327.
23. Baldwin ML, Ness PM, Scott D, Braine H, Kickler TS. Alloimmunization to D antigen and HLA in D-negative immunosuppressed oncology patients. *Transfusion.* 1988; 28:330-333.
24. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion.* 1999; 39:763-771.
25. Boctor FN, Ali NM, Mohandas K, Uehlinger J. Absence of D-alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion...* 2003; 43:173-176.
26. Asfour M, Narvios A, Lichtiger B. Transfusion of RhD-incompatible blood components in RhD-negative blood marrow transplant recipients. *Med GenMed.* 2004; 6:22.
27. Yazer MH, Triulzi DJ. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion.* 2007; 47:2197-2201.
28. Selleng K, Jenichen G, Denker K, Selleng S, Mülleijans B, Greinacher A. Emergency transfusion of patients with unknown blood type with blood group O Rhesus D positive red blood cell concentrates: a prospective, single-centre, observational study. *The Lancet Haematology.* 2017; 4:e218-e224.
29. Saverimuttu J, Greenfield T, Rotenko I, Crozier J, Jalaludin B ; Harvey M. Implications for urgent transfusion of uncrossmatched blood in the emergency department: the prevalence of clinically significant red cell antibodies within different patient groups. *Emerg Med.* 2003; 15:239-243.
30. Yazer MH, Waters JH, Spinella PC, on behalf of the AABB/trauma, Hemostasis, Oxygenation Resuscitation Network (THOR) Working Party. Use of uncrossmatched erythrocytes in emergency bleeding situations. *Anesthesiology.* 2018; 128:650-656.
31. Yazer MH, Abraham S, Beckman N, Folléa G. International Society for Blood Transfusion international survey on blood product wastage in hospitals. *ISBT Science Series.* 2016; 11:24-31.
32. Gammon RR, Rosenbaum L, Cooke R, Friedman M, Rockwood L, Nichols T, Vossoughi S. Maintaining adequate donations and a sustainable blood supply: Lessons learned. *Transfusion.* 2021; 61:294-302.
33. Yazer MH, Delaney M, Doughty H, Dunbar NM, Al-Riyami AZ, Triulzi DJ, et al. It is time to reconsider the risks of transfusing RhD negative females of childbearing potential with RhD positive red blood cells in bleeding emergencies. *Transfusion.* 2019; 59:3794-3799.
34. Conseil Supérieur de la Santé [Groupe de travail Sang et Dérivés sanguins]. Les techniques de prélèvement des érythrocytes par apheresé. Avis N° 8405. 2008.
35. Khan J, Delaney M. Transfusion support of minority patients: extended antigen donor typing and recruitment of minority blood donors. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45:271-276.

AFFILIATIONS

Laboratoire d'Immunohématologie & Banque de Sang – Cliniques Universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

PR. VÉRONIQUE DENEYS
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Département des Laboratoires – Service de Biologie Hématologique
Avenue Hippocrate 10
B – 1200 Bruxelles
Téléphone : +32 2 764 67 11
Courriel : veronique.deneys@saintluc.uclouvain.be

Tresiba® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : Tresiba 200 unités/ml : Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégludec (ADN). Tresiba 100 unités/ml : Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution neutre, incolore et limpide. Tresiba 200 unités/ml : Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®). Tresiba 100 unités/ml : Solution injectable en cartouche (Penfill®). **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détémir. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament.

Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Flexibilité de l'heure d'administration de la dose : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation : Patients diabétiques de type 2** : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. **Patients diabétiques de type 1** : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. En remplacement d'autres insulines : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. **Patients diabétiques de type 2** : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose pour dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. **Patients diabétiques de type 1** : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **Populations particulières : Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

amyloïdose cutanée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présentée dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : **Affections du système immunitaire** : Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **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

DIMINUER LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES DE VOS PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC TRESIBA®1-5

Lorsque vos patients diabétiques (type 1 ou type 2) ont besoin d'une insuline basale

changing
diabetes®

BE21TSM00018 – September 2021



de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.notifierneffetindesirable.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 08/2021.

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Références : 1. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 1-9. 2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. 3. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8):723-732. 4. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30(11):1298-304. 5. Lane W, Bailey TS, Gerty G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33-44.

Que faire devant une hyperferritinémie ?

Géraldine Verstraete

What to do about hyperferritinemia?

Regularly dosed upon routine biological work-ups, ferritin is revealed increased in a certain proportion of the population. At times, detection of hyperferritinemia leads to exhaustive and useless work-up, often including HFE genotyping. Although hemochromatosis is the most common genetic disease, this condition is not the primary cause of hyperferritinemia. In Western countries, metabolic syndrome and consumption of alcoholic beverages are the first etiologies to be considered. In general, a complete diagnostic approach, including complete medical history, clinical examination, and biology with a complete martial assessment, allows for identifying, without any specialized consultation required.

KEY WORDS

Hyperferritinemia, etiologies, work-up

Régulièrement dosée dans le cadre des bilans biologiques de routine, la ferritine est retrouvée majorée dans une proportion non négligeable de la population. L'hyperferritinémie entraîne une mise au point parfois exhaustive et inutile avec, bien souvent, un génotypage HFE motivé par une suspicion d'hémochromatose. Bien que ce soit la maladie génétique la plus fréquente, l'hémochromatose n'est pourtant pas la première cause d'hyperferritinémie. Dans les pays occidentaux, le syndrome métabolique et la consommation de boissons alcoolisées sont les premières étiologies qu'il faut évoquer. Une démarche diagnostique complète (anamnèse, examen clinique, bilan biologique avec bilan martial complet) permet d'en déterminer généralement la cause sans nécessité de consultation en milieu spécialisé.

INTRODUCTION

La ferritine est un marqueur reflétant les réserves corporelles en fer. Il s'agit d'une protéine de stockage du fer présente en particulier au niveau des hépatocytes et du système macrophagique. Sa concentration sérique est variable en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. La limite supérieure de la concentration de la ferritine est de l'ordre de 300-400 µg/l chez l'homme adulte et de 150-200 µg/l chez la femme. L'hyperferritinémie est souvent découverte fortuitement lors d'un bilan biologique de routine. Elle est retrouvée chez 13% des personnes dans une population donnée. Bien que la cause soit généralement non liée à l'hémochromatose, l'hyperferritinémie est un motif fréquent de consultation en hématologie. Toute hyperferritinémie n'est cependant pas synonyme de surcharge en fer. Il est donc important d'en identifier la cause et de déterminer s'il existe ou non un risque de surcharge en fer. Un élément-clé dans la démarche diagnostique initiale doit être le couplage du dosage de la ferritine à celui de la saturation de la transferrine.

Cet article revoit dans un premier temps les causes d'hyperferritinémie et propose ensuite un algorithme de prise en charge. Les mécanismes physiopathologiques n'ont volontairement pas été détaillés.

ÉTIOLOGIES DE L'HYPERFERRITINÉMIE

Les principaux mécanismes induisant une majoration de la ferritine sont la lyse cellulaire, l'augmentation de la synthèse de ferritine par induction (alcool, inflammation...) ou une dérégulation génétique.

Quatre causes sont à l'origine de plus de 90% des hyperferritinémies, à savoir : le syndrome métabolique, l'alcoolisme, le syndrome inflammatoire et la lyse cellulaire. Ces causes ne s'accompagnent généralement pas d'une surcharge hépatique en fer. L'hémochromatose classique n'est donc pas la première cause d'hyperferritinémie mais doit toutefois être recherchée en cas de coefficient de saturation de la transferrine élevé.

Une anamnèse approfondie, un examen clinique complet et un bilan biologique de base permettent donc dans la grande majorité des cas d'en identifier l'origine. Si les causes susmentionnées sont écartées, d'autres causes plus rares d'hyperferritinémie doivent alors être évoquées et recherchées.

La figure 1 reprend les étiologies d'hyperferritinémie classifiées en fonction du risque ou non de surcharge.

FERRITINE + SURPOIDS

Le syndrome métabolique est probablement la première cause d'hyperferritinémie. Il est défini par la présence d'au moins 3 des 5 critères suivants : tour de taille ≥ 88 cm chez la femme et ≥ 102 cm chez l'homme, triglycéridémie >150 mg/dl ou traitée, HDL-cholestérol < 40 mg/dl chez l'homme et < 50 mg/dl chez la femme, tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitée, glycémie à jeun > 100 mg/dl ou traitée.

Biologiquement, l'élévation de la ferritine est modérée (inférieure à $1000\mu\text{g/l}$) et la saturation de la transferrine est normale dans 65% des cas. Cette augmentation de la ferritine est proportionnelle au degré d'insulino-résistance et au nombre de critères présents du syndrome métabolique. Une surcharge hépatique modérée, d'origine bien souvent multifactorielle, complique environ 15% des syndromes métaboliques.

L'intérêt des saignées dans ce contexte est hautement controversé et elles ne sont recommandées. La préconisation de mesures hygiéno-diététiques est primordiale (diminution de la consommation de boissons alcoolisées, bonne hygiène de vie, éviction des suppléments par vitamine C ou en fer,...).

FERRITINE + C2H5OH

L'augmentation de la ferritine est non proportionnelle à la quantité d'alcool ingérée. Les mécanismes impliqués dans cette hyperferritinémie sont d'une part, l'action directe de l'alcool sur la synthèse de la ferritine (qui augmente) et de

l'hepcidine (qui diminue) et d'autre part, l'induction de lésions hépatiques par l'alcool.

Biologiquement, la saturation de la transferrine est bien souvent normale et dans 85% des cas, le taux de ferritine est inférieur à $1000\mu\text{g/l}$. Ce taux de ferritine diminue de 50% dans les 15 jours de l'arrêt de toute boisson alcoolisée et se normalise plusieurs semaines après.

FERRITINE + CRP

Toute inflammation aiguë ou chronique, de même que les épisodes infectieux peuvent entraîner une majoration de la concentration de la ferritine. Le mécanisme semble être cytokine-médié par stimulation de la synthèse de ferritine et d'hepcidine par les cytokines inflammatoires.

Biologiquement, la saturation de la transferrine est généralement abaissée et l'élévation de la ferritine est souvent modérée (aux alentours $500-700\mu\text{g/l}$). Toutefois, dans certaines pathologies inflammatoires telles que la maladie de Still ou en cas de syndrome d'activation macrophagique ou de chocs septiques (avec cytolysse associée), la ferritine peut s'élever jusqu'à $10\,000\mu\text{g/l}$.

FERRITINE + GOT/GPT

Toute cytolysse, principalement hépatique ou musculaire et dans une moindre mesure érythrocytaire ou médullaire, peut entraîner une élévation de la ferritine qui est corrélée au degré de lyse cellulaire.

Biologiquement, une élévation des transaminases est souvent associée. En cas d'hépatites aiguës ou chroniques, la ferritine peut atteindre des concentrations supérieures à $10\,000\mu\text{g/l}$ et la saturation de la transferrine est souvent élevée, d'autant plus qu'il existe une insuffisance hépatocellulaire associée.

FERRITINE + GÉNÉTIQUE

En cas d'hyperferritinémie associée à une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (généralement $\geq 50\%$ chez la femme et $\geq 60\%$ chez l'homme), le diagnostic d'hémochromatose doit être exclu. La forme la plus fréquente est l'hémochromatose de type 1 (HFE-1).

HFE-1 : il s'agit d'une maladie autosomique récessive secondaire à une mutation C282Y à l'état homozygote du gène HFE. L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente, estimée à une personne sur 300 en Belgique. Les complications de type cirrhose ou diabète sont actuellement plutôt rares dans nos contrées en raison d'un diagnostic précoce. En l'absence de ces complications, l'espérance de vie des patients atteints d'hémochromatose est normale. Il est à noter que l'importance de la surcharge en fer est corrélée au coefficient de saturation de la transferrine.

Le traitement consiste donc en la réalisation de saignées afin de maintenir une concentration de la ferritine inférieure à $50\mu\text{g/l}$. Par ailleurs, un style de vie approprié doit également être recommandé (alcool, hépatite, obésité).

En Belgique, il est possible de réaliser les saignées dans le cadre du don de sang quand le patient est en phase d'entretien (maximum 6 saignées/an), que cette hémochromatose n'ait pas entraîné de lésion organique et que les critères légaux classiques soient respectés.

La mutation H63D du gène HFE à l'état homozygote ou hétérozygote (H63D/C282Y) ne donne généralement pas de surcharge en fer significative. En cas de surcharge significative, d'autres causes doivent être recherchées (hépatopathie sous-jacente, alcool...).

D'autres mutations génétiques (plus rares) n'impliquant pas le gène HFE ont été également mises en évidence (hémochromatoses de type non HFE ou de type 2 à 4) :

** Coefficient de saturation de la transferrine majoré*

- *HFE-2* : mutation du gène de l'hémojuvéline ou de l'hepcidine - maladie de transmission autosomique récessive se manifestant avant l'âge de 30 ans et caractérisée principalement par une atteinte gonadotrope et cardiaque.
- *HFE-3* : mutation du récepteur de la transferrine de type 2 – maladie de transmission autosomique récessive d'expression surtout hépatocytaire et se manifestant après l'âge de 30 ans.

** Coefficient de saturation de la transferrine normal ou majoré*

- *HFE-4* : mutation du gène de la ferroportine – maladie de transmission autosomique dominante entraînant une surcharge en fer au niveau hépatique et splénique. L'expression est souvent tardive.

** Coefficient de saturation de la transferrine normal*

- *Aceruloplasminémie* : mutation dans le gène CP qui encode pour la céruloplasmine, entraînant une surcharge en fer diffuse qui s'accompagne de manifestations cliniques telles que problèmes rétinien ou troubles neurologiques et anémie.
Contrairement aux autres formes d'hémochromatoses héréditaires, les saignées sont contre-indiquées et un traitement chélateur de fer est indiqué.

APPORTS EXCESSIFS EN FER : transfusions (200mg de fer par poche de sang), vitamines contenant du fer et de la vitamine C (qui majore l'absorption du fer).

AUTRES ÉTIOLOGIES (PLUS RARES) :

** Coefficient de saturation de la transferrine élevé*

- *Porphyrie cutanée tardive* : forme de porphyrie la plus fréquente, caractérisée par une photosensibilité avec lésions cutanées bulleuses. Elle est acquise dans 80% des cas et familiale dans 20%. La surcharge hépatique en fer est souvent modérée et induite par la présence simultanée de plusieurs facteurs de risque (alcool, hépatopathie,...). Le traitement principal consiste à réaliser des saignées pour maintenir un taux de ferritine < 25µg/l.
- *Dysérythropoïèse/érythropoïèse inefficace ou hémolyse* entraînant une absorption intestinale accrue en fer par diminution de la synthèse d'hepcidine: thalassémies, sphérocytose, anémies sidéoblastiques, transfusions chroniques pour syndrome myélodysplasique ou autres pathologies hématologiques, ...

** Coefficient de saturation de la transferrine normal*

- *Syndrome hyperferritinémie – cataracte* : affection rare héréditaire autosomique dominante secondaire à une mutation du gène de la L-ferritine. Ce syndrome est caractérisé par la survenue précoce (dès l'enfance) d'une cataracte bilatérale.
- *Hyperthyroïdie* : l'hyperferritinémie est modérée dans ce contexte et se normalise progressivement après l'instauration du traitement de l'hyperthyroïdie.
- *Maladie de Gaucher* : maladie autosomique récessive de surcharge lysosomale secondaire à un déficit en glucocérébrosidase. D'autres anomalies biologiques ou cliniques telles qu'une anémie, une thrombopénie, des douleurs osseuses ou une hépatosplénomégalie peuvent être présentes. Il n'y a habituellement pas de risque de surcharge en fer mais celle-ci doit être recherchée en cas de splénectomie et un taux de ferritine supérieur à 1000µg/l.
La concentration de la ferritine s'améliore après enzymothérapie substitutive.
- *Cancers* : souvent métastatiques. La majoration de la ferritine est liée à l'inflammation, la cytolysse, ...

FIGURE 1. CAUSES D'HYPERFERRITINÉMIES

Surcharge en fer	Absence significative de surcharge en fer
• Hémochromatoses héréditaires • Transfusions itératives ou prise excessive de fer • Érythropoïèse inefficace • Porphyrie cutanée tardive	• Syndrome métabolique • Consommation excessive d'alcool • Syndrome inflammatoire • Cytolyses hépatiques/musculaires • Maladie inflammatoire ou auto-immunes chroniques • Cancers • Hyperthyroïdie • Syndrome hyperferritinémie-cataracte • Maladie de Gaucher

D'UN POINT DE VUE PRATICO-PRATIQUE... QUE FAIRE FACE À UNE HYPERFERRITINÉMIE ?

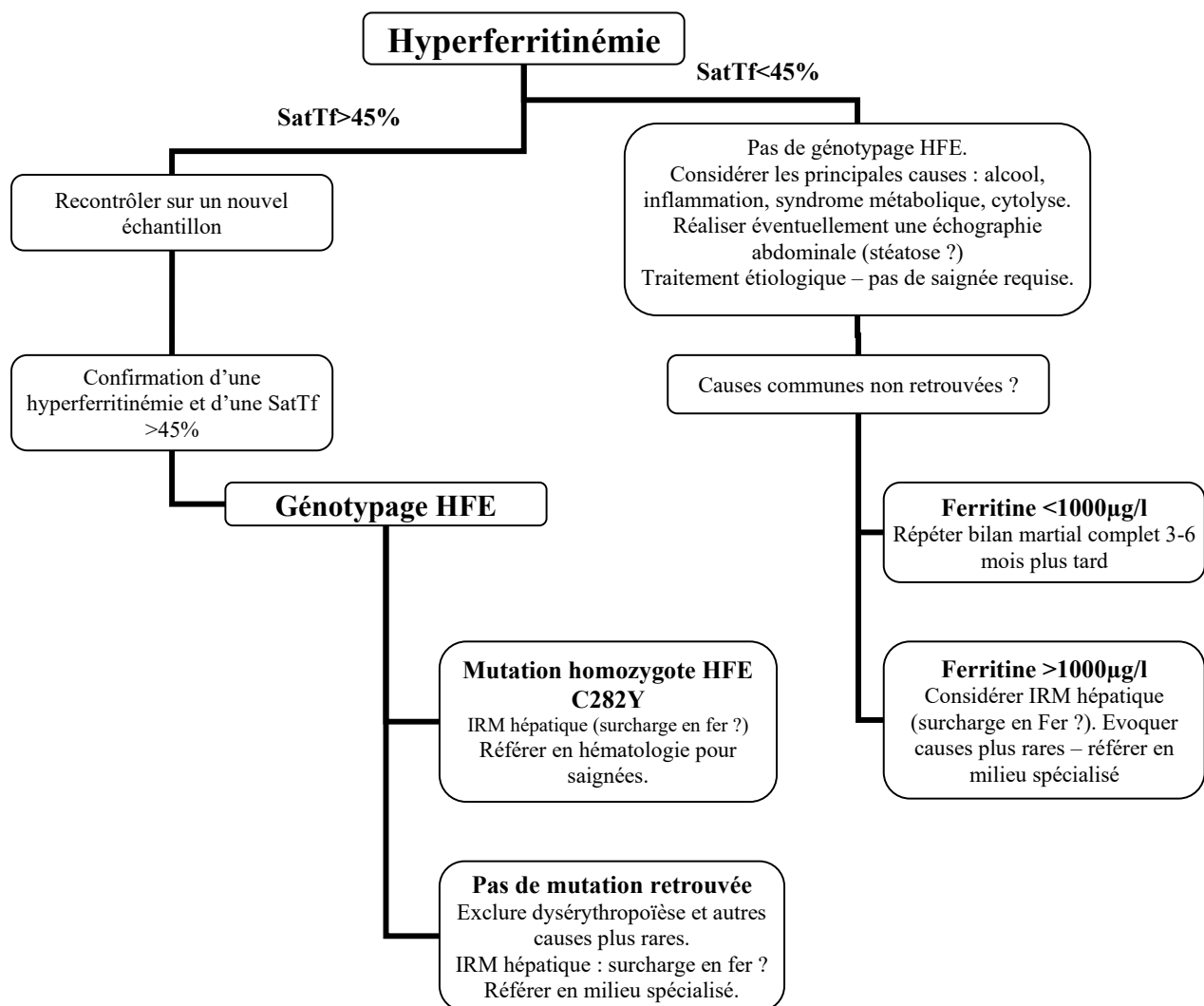
1. ANAMNÈSE DÉTAILLÉE

- Consommation quotidienne d'alcool ?
- Antécédent transfusionnel ?
- Contexte évocateur en faveur d'une pathologie inflammatoire ou maligne sous-jacente ?
- Traitement au domicile : prise de vitamines, fer ?
- Antécédents médicaux ? Diabète de type 2, hypertension artérielle, obésité, ...
- Antécédents familiaux de cataracte précoce, de diabète, de surcharge en fer, de cirrhose ou d'hépatocarcinome dans la famille ?

2. **EXAMEN CLINIQUE** dont poids (BMI), tension artérielle, recherche d'une hépato-splénomégalie.

3. **BILAN SANGUIN COMPLET** (de préférence à jeun): Hémogramme, réticulocytes, haptoglobine, enzymologie hépatique (GGT)/musculaire, fonction rénale, ionogramme, TSH, CRP, glycémie, bilan lipidique, bilan martial complet (**fer, ferritine, saturation de la transferrine**) et éventuellement les sérologies virales HCV/HBV si cytolysé hépatique. Il est indispensable que le bilan biologique martial soit complet : ferritine, fer sérique et saturation de la transferrine.

FIGURE 2.



CONCLUSION

L'hyperferritinémie est bien trop souvent un motif de consultation en hématologie. Le diagnostic d'hémochromatose (dans sa forme la plus classique) n'est cependant pas la première cause à évoquer et ne devrait être évoqué et confirmé qu'en cas d'élévation de la saturation de la transferrine. Les causes les plus communes d'hyperferritinémie sont : le syndrome métabolique, la

consommation d'alcool, l'inflammation et la cytolysé hépatique.

Une saturation de la transferrine normale n'exclut cependant pas l'absence de surcharge en fer. Si l'étiologie de l'hyperferritinémie n'est pas évidente, si la ferritine se majore dans le temps ou encore, si la cause semble multifactorielle, il est indispensable de réaliser une IRM hépatique pour confirmer et quantifier un éventuel excès hépatique en fer.

RÉFÉRENCES

1. Cullis J, Fitzsimons E, Griffiths W, Tsochatzis E, Wayne Thomas D. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018; 181: 331-340.
2. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, *et al*. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de médecine interne*. 2015 ; 36: 522-529.
3. Saglini V, Lazzaro M, Keller F, Perren A. Dépistage de l'hémochromatose génétique. *Rev Med Suisse*. 2007 ; 3.
4. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Brissot P. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009 ; 33:323-326.
5. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome. *Presse Med*. 2017 ; 46:e306-e311.

AFFILIATIONS

MD, hématologie, Grand Hôpital de Charleroi, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. GÉRALDINE VERSTRAETE
Grand Hôpital de Charleroi
Grand'Rue 3
B-6000 Charleroi
geraldine.verstraete@ghdc.be

Gestion d'anomalies hématologiques biologiques courantes

Professeurs Cédric Hermans et Marie-Christiane Vekemans
Service d'hématologie – Cliniques universitaires Saint-Luc

La quatrième édition des webinaires organisés par le Louvain Médical en date du 15 décembre 2021 était consacrée à l'interprétation des tests de base de la coagulation et à l'attitude face à la découverte d'une gammapathie monoclonale. Elle a été orchestrée par un duo d'hématologues.

La découverte fortuite d'une anomalie d'un ou de plusieurs tests de routine de la coagulation, (fréquemment un allongement du TCA) ou d'une gammapathie monoclonale est relativement courante en pratique clinique. Le présent résumé se veut avant tout didactique et pratique en privilégiant des messages pertinents et utiles dans la gestion de la conduite à tenir devant ces perturbations biologiques.

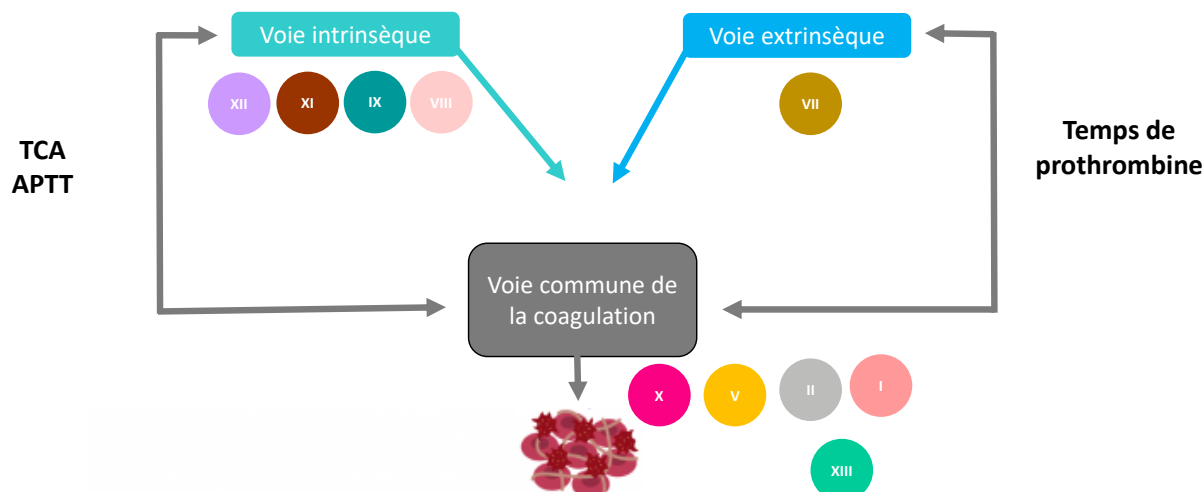
Tests de base de la coagulation sanguine : comment les valoriser ? - Cédric Hermans

Les tests de base de la coagulation (temps de céphaline activé (TCA/APTT), temps de prothrombine (souvent exprimé sous forme d'INR), temps de thrombine, mesure du Fibrinogène) font partie des analyses biologiques de routine les plus fréquemment sollicitées. Leur prescription appropriée et leur bonne interprétation représentent des exigences de bonne pratique pour la plupart des disciplines, médicales ou chirurgicales.

Nous résumons ici quelques grands principes qui concernent leur prescription, réalisation et surtout leur interprétation :

1. Les tests de base de la coagulation évaluent la cascade de la coagulation, c'est-à-dire l'activation séquentielle et le bon fonctionnement des divers facteurs qui permettent la génération de thrombine, responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine. Ces tests ne sont pas influencés par l'intégrité des vaisseaux sanguins, le nombre et la qualité des plaquettes sanguines, la stabilisation du caillot par le facteur XIII, et finalement par le processus de fibrinolyse responsable de la destruction du caillot.
2. Ces tests sont réalisés sur du plasma obtenu après prélèvement de sang veineux sur un tube citraté (chélation du calcium) et soumis à une centrifugation pour éliminer les globules rouges et les plaquettes sanguines, sources de phospholipides.
3. L'addition d'un activateur du Facteur XII, de calcium et de phospholipides permet de mesurer le TCA (sensible au(x) déficit(s) en Facteurs XII, XI, IX et VIII et plus en aval aux Facteurs X, V, FII, I (=Fibrinogène)). L'addition de facteur tissulaire activant le Facteur VII, de phospholipides et de calcium permet de mesurer le temps de prothrombine (sensible au(x) déficit(s) en Facteur VII et plus en aval en Facteurs X, V, II, I (Fibrinogène)) (Figure 1). Le temps de thrombine mesure spécifiquement la conversion du fibrinogène en fibrine.

FIGURE 1. SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE LA CASCADE DE LA COAGULATION



4. Le tube de prélèvement doit être correctement rempli et ne pas être contaminé par de l'héparine.
5. L'interprétation des tests doit tenir compte de la prise éventuelle d'un anticoagulant (AVK, anticoagulant oral direct, héparine). Il conviendra de s'assurer de l'absence d'une éventuelle polyglobulie (qui altère le ratio (9/1) attendu entre le volume sanguin et le volume d'anticoagulant dans le tube de prélèvement) et de prendre en compte les résultats d'analyses antérieures ainsi que le contexte clinique (cirrhose, dénutrition, ...). Il est impératif de réaliser conjointement ces 4 tests pour identifier un éventuel trouble de la coagulation et guider la recherche du déficit d'un ou de plusieurs facteurs.
6. L'allongement d'un des temps de coagulation témoigne du déficit d'un ou de plusieurs facteurs ou d'une interférence avec leur bon fonctionnement (prise d'anticoagulant, présence d'anticorps anti-phospholipides, ou d'anticorps dirigés spécifiquement contre un facteur (le plus souvent le Facteur VIII)). Ils peuvent être faussement normaux en cas de déficit léger d'un des facteurs. L'élévation de certains facteurs de coagulation (comme le Facteur VIII) peut compenser la réduction d'autres facteurs de coagulation.
7. Le TCA /TP /TT sont mesurés dans un environnement artificiel, à savoir du plasma sans cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), statique c'est-à-dire excluant les forces de cisaillement présentes dans la microcirculation et en l'absence des cellules endothéliales dotées de propriétés pro- et anti-coagulantes. L'influence de l'hypovolémie et de l'hypothermie (susceptible d'interférer avec les réactions enzymatiques de la cascade de la coagulation) n'est également pas prise en compte.
8. Des résultats normaux des tests de la coagulation ne permettent pas d'exclure un déficit en Facteur von Willebrand (seule une fraction des patients avec une maladie de von Willebrand présente un déficit en Facteur VIII responsable d'un allongement du TCA), la présence de troubles plaquettaires, une hémophilie légère (discret léger en Facteur VIII ou IX n'ayant pas d'impact sur le TCA), un léger déficit en Facteur XI (le TCA n'est pas toujours allongé en cas de déficit peu sévère en Facteur XI), une hyperfibrinolyse (déficit exceptionnel en alpha-2 anti-plasmine ou en PAI-1) et finalement le déficit en Facteur XIII (responsable de la formation de liaisons chimiques covalentes entre les monomères de fibrine). Chez un patient suspect de diathèse hémorragique sans anomalie des tests de base, un bilan plus complet doit donc être réalisé. Le tableau 1 résume des anomalies les plus fréquentes et leur interprétation.

TABEAU 1. ANOMALIES FRÉQUENTES DES TESTS DE LA COAGULATION EN ROUTINE CLINIQUE

Contexte	Anomalie des tests de coagulation	Interprétation
Hémorragie post-opératoire	Tests de coagulation normaux	Il faut exclure : Le déficit en facteur von Willebrand (sans déficit en FVIII) Un léger déficit en FVIII, IX ou XI, Un trouble fonctionnel plaquettaire Une fibrinolyse accrue Un déficit en FXIII (exceptionnel)
Aucun antécédent hémorragique	TCA allongé isolément	Erreur de prélèvement ou de laboratoire Déficit en FXII (sans conséquence) Présence d'anticorps anti-phospholipides
Plaintes hémorragiques	TCA allongé isolément	Hémophilie acquise (déficit en FVIII) ou héréditaire (déficit en FVIII ou FIX) Maladie de von Willebrand (avec déficit en FVIII) Déficit en FXI
Plaintes hémorragiques	Temps de prothrombine majoré INR élevé	Prise d'AVK Carence en vitamine K Déficit en FVII constitutionnel ou acquis Prise d'un anticoagulant oral direct (anti-Xa)
Plaintes hémorragiques	Temps de thrombine allongé isolément	Prise d'un anticoagulant oral anti-IIa (Dabigatran Etxilate) Traitement par héparine Trouble qualitatif ou quantitatif du Fibrinogène
Cirrhose du foie	Tests de coagulation diffusément perturbés	Allongement du TCA et temps de prothrombine surévaluent souvent le risque hémorragique La cirrhose est associée à de nombreuses anomalies compensatrices (réduction des inhibiteurs de la coagulation, majoration du facteur von Willebrand et du Facteur VIII...) qui peuvent favoriser les thromboses

9. Parmi les indications les plus fréquentes d'une mesure des tests de base de la coagulation, citons : la suspicion d'une maladie hémorragique acquise ou héréditaire, des analyses préalables à un geste invasif, avant l'initiation d'un traitement anticoagulant (afin d'exclure une éventuelle

coagulopathie), en cas de maladie systémique (sepsis, dysfonction hépatique, trauma, CIVD, malnutrition, maladie de système...), les formes sévères de COVID-19, en cas de suspicion d'abus physiques/corporels (afin d'exclure une maladie hémorragique).

Ces quelques principes devraient permettre de faciliter l'interprétation des tests de base de la coagulation tellement utiles pour la prise en charge et le suivi de diverses affections, tantôt rares (hémophilie héréditaire ou acquise) tantôt très fréquentes (prise d'anticoagulant, carence en vitamine K, présence d'anticorps anti-phospholipides..)

Pic monoclonal : comment l'interpréter et quand s'inquiéter ? - Marie-Christine Vekemans

Un pic monoclonal correspond à la présence d'anticorps issus d'un seul clone plasmocytaire. Il est habituellement mis en évidence à l'électrophorèse des protéines, sous forme d'une **bande étroite** en gel d'agarose, le plus souvent dans la région des γ -globulines, moins souvent dans les β -globulines, ce qui se traduit par un pic à l'électrophorèse capillaire.

Le pic monoclonal se définit par un seul type de chaîne lourde (A, G, M, D ou E) et un seul type de chaîne légère (κ ou λ). Son identification est essentielle car elle conditionne la recherche de sa **cause** et les modalités de suivi.

Un pic monoclonal peut être associé à une **hémopathie** (myélome multiple, lymphome,...), mais il peut aussi être **réactionnel**, lié à une infection aiguë ou chronique (HIV, hépatites B et C, ...), à une pathologie auto-immune, un déficit immunitaire... Quand le pic monoclonal est isolé, quantitativement stable, on parle de **MGUS** – monoclonal gammopathy of undetermined significance ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Nous résumons ici quelques grands principes concernant les pics monoclonaux :

1. La prévalence des pics monoclonaux augmente avec l'âge : de 3% en dessous de 50 ans jusqu'à 10% au-delà de 80 ans !
2. La présence d'un pic monoclonal **n'est pas synonyme de cancer**, le plus souvent il s'agit d'un MGUS (62%), puis par ordre décroissant, de myélome symptomatique (16%), d'amylose AL (8%), de myélome indolent (4%), de prolifération lymphoïde (3%), de maladie de Waldenström (53%), de plasmocytome (2 %) et autres (6 %).
3. L'isotype le plus fréquent est **IgG** (60%), de monotypie **kappa** (2/3 des cas).
4. Le risque de **transformation** maligne d'un MGUS en myélome ou en une autre lymphopathie est estimé à 1 % par an. Les facteurs de progression sont l'**isotype** de l'immunoglobuline monoclonale et son **taux initial**. Les IgM ou IgA ont un risque de transformation plus élevé que les IgG. Si le pic initial est < 5 g/l, le taux de transformation à 10 ans de 6 % contre 34 % pour un pic initial à 30 g/l.

Quand demander une électrophorèse des protéines ?

1. Le **dépistage** systématique d'une MGUS dans la population générale n'est pas recommandé.
2. L'électrophorèse est recommandée en présence de signes évoquant une **maladie** associée à une immunoglobuline monoclonale.
 - a. Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente (anémie, lymphopénie ou lymphocytose)

- b. Tassement vertébral suspect, fracture pathologique, lésions lytiques
- c. Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard
- d. Hypercalcémie (corrigée en fonction de la protidémie/albuminémie)
- e. Insuffisance rénale d'apparition récente, non obstructive
- f. Protéinurie significative (> 0,5 g/l)
- g. Neuropathie périphérique inexpliquée
- h. Infections à répétition
- i. Purpura vasculaire
- j. Hépatopathie, adénopathies, splénomégalie
- k. Polyarthrite inexpliquée

Quelle conduite tenir devant une anomalie de l'électrophorèse des protéines ?

1. Il est important d'obtenir la **quantification** du pic (estimation faite par le biologiste qui mesure l'aire sous la courbe) et sa **caractérisation**, avec identification de la chaîne lourde et de la chaîne légère, éléments indispensables pour orienter la recherche étiologique.
2. Dans de rares cas, l'électrophorèse montre une **hypogammaglobulinémie** : il faut alors évoquer la présence d'une gammopathie à **chaînes légères** et rechercher la protéine de **Bence Jones** (chaînes légères κ ou λ) sur une collecte urinaire de 24 heures.
3. La conduite à tenir est basée sur les données cliniques, le type d'immunoglobuline et sa concentration

Principaux symptômes des pathologies associées à une immunoglobuline monoclonale

Affection	Circonstances de découverte
Myélome multiple	<u>Clinique</u> Douleurs osseuses ou rachidiennes non calmées par le repos ni les antalgiques Fracture pathologique, signes de compression médullaire ou radiculaire <u>Biologie</u> Anémie normochrome arégénérative Hypercalcémie, insuffisance rénale, hyperprotéinémie, protéinurie importante, syndrome néphrotique <u>Imagerie</u> : Lésions lytiques ou d'allure tumorale, géodes, ostéoporose fracturaire
Maladie de Waldenström	Syndrome tumoral : adénopathies, hépatomégalie ou splénomégalie Signes généraux : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes, perte pondérale Signes liés à l'IgM : hyperviscosité (céphalées, vertiges, acouphènes, troubles de la vision)
Amylose AL primitive (dépôt de chaînes légères)	Atteinte rénale : syndrome néphrotique, insuffisance rénale Atteinte cardiaque : insuffisance cardiaque à FEVG préservée avec hypertrophie ventriculaire Atteinte neurologique : neuropathie périphérique Atteinte des tissus mous : canal carpien, macroglossie, purpura péri-orbitaire
Lymphome ou LLC	Adénopathies superficielles persistantes, non douloureuses Adénopathies profondes de découverte fortuite ou avec signes compressifs Hépatomégalie ou splénomégalie sans pathologie hépatique, cirrhose connue Anomalies biologiques, syndrome inflammatoire inexpliqué, cytopénies, lymphocytose

La présence d'une immunoglobuline monoclonale **non-IgM** (IgG, IgA, chaînes légères) doit faire rechercher en priorité un **myélome**. La présence d'une **IgM** monoclonale doit faire rechercher en priorité une maladie de **Waldenström** ou une lymphopathie.

- Anamnèse et examen clinique** : recherche de signes orientant vers un myélome, un lymphome ou une amylose AL (table)
- Examens complémentaires de première intention** : complet sanguin, fonction rénale, calcémie, protéinurie de 24 heures avec électrophorèse.
Le dosage des chaînes légères sériques n'est pas remboursé, il peut aider à définir risque de progression d'un MGUS mais doit se limiter au bilan initial.
- Imagerie** : scanner osseux corps entier low-dose ou IRM du rachis et du bassin avec Rx standard des os longs et du crâne en présence d'une IgG ou IgA monoclonale, Rx thorax et échographie abdominale en présence d'une IgM monoclonale.

Quand référer le patient pour avis ?

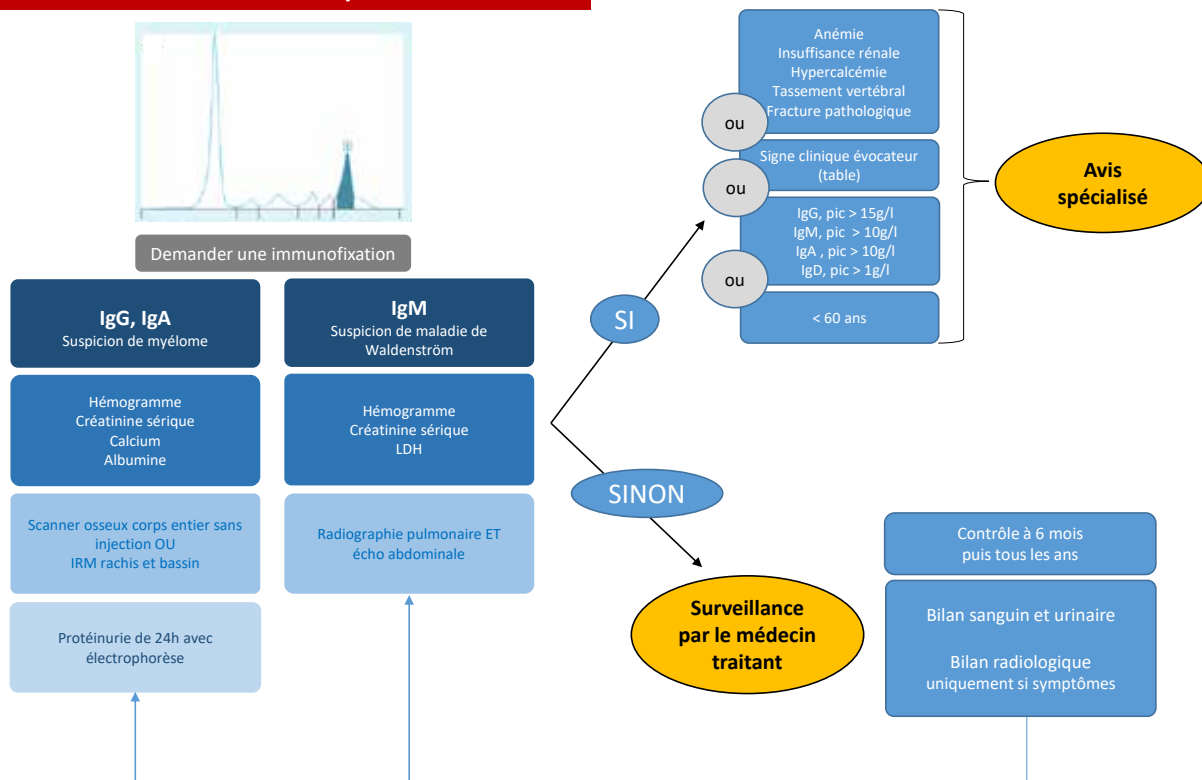
- En présence de tout signe évocateur de myélome, lymphome ou amylose AL.

- En présence d'une anomalie identifiée au bilan initial : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, tassement vertébral ou fracture pathologique.
- En présence de valeurs élevées du pic monoclonal (pic IgG > 15 g/l, IgA ou IgM > 10 g/l, IgD quelle que soit la concentration).
- Chez un patient jeune (<60 ans), quel que soit la valeur du pic.

Comment assurer la surveillance du pic monoclonal ?

- La surveillance d'un pic monoclonal doit être **prolongée** puisqu'il y a un risque évolutif (1 % par an), et comporter une évaluation clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et un contrôle sanguin (hémogramme, calcémie, électrophorèse des protéines (au même laboratoire pour quantification), LDH (si IgM), urinaire (si chaînes légères).
- On propose un contrôle à 6 mois, puis un suivi annuel, sauf en cas de signes d'appel clinique.
- La survenue d'une symptomatologie suspecte, de modifications évocatrices des examens de 1^{ère} ligne, d'une **augmentation confirmée d'au moins 25 %** du pic justifient de demander un avis hématologique

Conduite à tenir devant un pic monoclonal



One time on the
lips, is forever on the
~~hips~~... heart



SCAN ME
TO DISCOVER THE STUDY



Histoire de la médecine
Xavier Bichat

Interview
Un siècle de chirurgie orthopédique

Art et Médecine
Vega-Nor de Victor Vasarely

Livres lus
Trois livres écrits par des médecins

Hommage aux professeur·es
émérites 2021

Tribune Libre
Anti-vaccinateurs



EDITORIAL

AMA CONTACTS 120 JANVIER 2022

EDITORIAL

L'année 2021 se termine comme elle avait
commencé...

Martin Buysschaert..... 26

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Xavier Bichat : chirurgien et vitaliste

Alexandre de Hemptinne 28

INTERVIEW

Un siècle de chirurgie orthopédique en Belgique
passé en revue

Maurice Einhorn 30

ART ET MÉDECINE

Vega-Nor de Victor Vasarely

Chantal Daumerie 32

LIVRES LUS

Recensement de trois livres écrits par des
médecins

Yves Pirson 34

TRIBUNE LIBRE

« Anti-vaccinateurs : nihil novi sub sole »

Maurice Einhorn 36

HOMMAGE AUX PROFESSEUR.ES ÉMÉRITES

2021 37

L'année 2021 se termine comme elle avait commencé...

La pandémie est toujours là, à l'avant-plan de l'actualité. Le virus et ses variants continuent à bouleverser les existences, avec encore, pour 2022, beaucoup d'inconnues et d'inquiétudes. Heureusement, il y a le vaccin, fruit et prodige d'une recherche scientifique intensive d'excellence et sans doute, à ce stade, seule issue à cette immense crise planétaire des temps modernes – que Louvain Médical et l'Ama Contacts ont évoqué à plusieurs reprises au cours des mois écoulés.

L'approche vaccinale a été parfaitement comprise et appliquée par la majorité d'entre nous. Elle nous permet d'espérer, demain, l'éclaircie... Le chemin risque néanmoins d'être encore long. Parce que quelques-uns, refusant pour des raisons diverses l'évidence clinique, fragilisent le prérequis d'une solidarité collective. Et puis, dans un autre registre, socialement moins idéologique mais davantage encore préoccupant, parce qu'il y a les difficultés d'accès – les inégalités – aux vaccins, de pays moins nantis que les nôtres, comme me le rappelait il y a quelques jours un collègue africain.

Puisse, malgré ces obstacles, le ciel en 2022 quelque peu, se dégager... C'est un premier souhait pour l'an nouveau.

Pour les responsables de l'Ama Contacts, la fin de l'année et le nouvel an sont un temps où ils convoquent le passé et invitent l'avenir. Convoquer le passé pour un bilan. Inviter l'avenir pour les projets.

Le bilan d'abord. Comme écrit dans un éditorial en 2021, l'ambition de l'Ama Contacts est d'être un « complément d'âme » à Louvain Médical dont la mission scientifique et les objectifs d'enseignement continué sont univoques. Dans cet esprit, tout au long de l'année, l'Ama Contacts vous a proposé une palette d'articles dans des champs divers alliant principalement art, culture et histoire. L'Ama Contacts était ainsi « l'autre facette » de Louvain Médical, à côté des nombreux articles scientifiques et cliniques de qualité publiés par la Revue en 2021.

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU 2021

Martin Buysschaert, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde,
Chantal Daumerie, René Fiasse, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson, Maurice Einhorn

EDITEUR 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 »

Les projets ensuite... Notre objectif en 2022, avec nos collègues du comité de rédaction, est de maintenir une même ligne éditoriale dans le fond et la forme, dans l'esprit d'un « labyrinthe de l'humain », pour paraphraser ou mieux « antiphraser » le Goncourt 2021.

Le numéro de janvier que vous avez entre les mains illustre déjà cet éclectisme d'articles : vous y lirez des nouvelles facultaires, en l'occurrence le « portrait » des jeunes émérites « 2021 » ainsi que deux vignettes historiques, une plus ancienne avec une évocation de X. Bichat, et une plus proche, avec le 100e anniversaire de la Société Belge d'Orthopédie, commenté par le Pr. J.J. Rombouts. Vous y (re)découvrirez, dans la rubrique « Art et médecine », Vasarely qui est l'invité ce mois-ci du Pr C. Daumerie. Vous y lirez d'autres articles, comme celui consacré par le Pr. Y. Pirson, aux œuvres littéraires de « médecins-écrivains » ou celui, dans l'air du temps, réabordant « vaccins et antivaccins », par M. Einhorn. L'Ama Contacts, par la densité et la richesse des ses articles se veut aussi une « raison de plus » de vous abonner, comme ancien de l'UCLouvain, à Louvain Médical.

« Construire » un Ama Contacts qui intéresse à la fois les jeunes et les moins jeunes implique un comité de rédaction dynamique et enthousiaste. Bénévole et généreux.

Que soient remerciés ici le Dr D. Pestiaux, rédacteur en chef et tous les rédacteurs, C. Daumerie, C. Vanwelde, J.C. Debongnie, Y. Pirson, D. Vanthuyne, C. Hermans, M. Einhorn pour leur présence fidèle et leur investissement de temps et d'idées. Merci aussi à I. Istasse pour la qualité de sa gestion de la revue.

Que 2022 vous apporte à chacun.e bonheur et santé. C'est un deuxième souhait. Je le formule de tout cœur au nom aussi de tous mes collègues du comité de rédaction.

Martin Buysschaert

Xavier Bichat : chirurgien et vitaliste

*Alexandre de Hemptinne,
Assistant en chirurgie digestive*

Il y a, dans le cimetière du Père-Lachaise, perdue parmi les caveaux de fantaisie,
une tombe, sobre, disons même une pierre.

Et sur cette modeste sépulture qu'une broussaille achève de dissimuler, nul ornement, rien que ceci :

*Xavier Bichat
(1771-1802)*

Trente ans seulement. Mais en l'homme qui y repose tout fut précoce : sa mort comme son génie. Trente ans, le temps de fonder l'histologie moderne, le temps de rénover l'anatomie, le temps de surpasser tous les chirurgiens. Trente ans, à cet âge où les meilleurs ont au mieux une *situation*, l'ardent Bichat, l'incandescent Bichat, avait déjà une *œuvre*. De cette œuvre dont Corvisart, médecin de Napoléon, dans une lettre émouvante à son empereur dira : « personne, en si peu de temps, n'a fait autant et si bien »¹.

Bichat le chirurgien

Enfant déjà, Bichat dissèque. Il s'émerveille devant l'anatomie du chien, du chat ; il n'a pourtant que sept ans². Élève remarquable et très remarqué, Bichat quitte Lyon pour Paris, capitale de la chirurgie. Là-bas, à l'Hôtel-Dieu, un homme, Pierre-Joseph Desault, détient le sceptre de l'enseignement chirurgical. Bichat pressent immédiatement le privilège de cette heureuse compagnie. Il suit son maître partout : à la consultation publique, en salle d'opération, entre les lits des malades, en auditoire encore. Pas un propos de l'ainé qui lui échappe. Pas une ruse diagnostique. Pas un geste opératoire. Élève mais bientôt intime, Bichat apprend de son maître le souci perpétuel de l'exactitude et son corollaire qui est l'horreur de l'approximation. Il s'y emploie. Il y travaille jour et nuit, sa fougue ne faiblissant jamais.

Un jour que le jeune étudiant se voit désigné responsable d'une leçon académique, amené à remplacer son maître pour la circonstance, il prépare son premier cours, se rassemble, entreprend la synthèse des qualités pédagogiques acquises jusque-là, les perfectionne, et prononce une lecture sur les fractures de la clavicule qui fera date dans l'histoire de la chirurgie. Plus qu'un cours, c'est un souffle. La netteté des idées, les charmes de l'élocution, la délectation de la science et du verbe : un vent nouveau passe sur l'auditoire. Ses camarades sont transportés ; tonnerre d'applaudissements ; Bichat entre dans l'histoire.

Desault, lucide sur les possibilités de ce jeune prodige, lui ouvre sa maison. Bichat y reçoit le couvert et les derniers enseignements. Ils consultent à deux, opèrent à deux, dissèquent à deux. A présent, c'est son maître qui l'emmène partout. Mais la maladie, si centrale dans leur commune

étude et sur laquelle leurs âmes, à force de se pencher, se sont rapprochées, emporte finalement le maître, plongeant l'élève dans un chagrin que seul le travail ne peut désormais consoler.

Seul à présent, Bichat écrit. Il écrit ce que Desault, disparu trop tôt, n'eut pas le temps d'écrire. Il parachève l'œuvre du maître, lui rend les pieux hommages, et quoique posthume, le publie. Aussi commence-t-il l'ébauche de son œuvre personnelle qui fait rapidement effet à la faculté. On le nomme professeur. Les élèves se pressent autour de sa jeune silhouette. Il n'a toujours que vingt-sept ans.

Véritable savant imberbe, Bichat fascine. On le trouve la nuit, dans les cimetières, à déterrer les cadavres que le jour, avec sa fièvre coutumière du travail, il dissèque, étudie, expérimente, expose à ses élèves, pour qu'à l'occasion d'une opération délicate, la main, exercée, accompagnée de l'esprit, instruit, puisse y amener les élégantes corrections. Bichat, dans ses trois dernières années, se consume littéralement. Durant les rares heures passées en dehors de l'Hôtel-Dieu, il compulse des traités, écrit avec effusion et fait paraître quatre ouvrages retentissants dont ses célèbres « Recherches physiologiques sur la Vie et la Mort ». En un temps record, il rénove l'anatomie générale (l'anatomie descriptive), l'anatomie tissulaire (l'histologie) et l'anatomie pathologique (l'histopathologie). Un vaste programme qui s'achève avec la mort de celui qui en fit son grand sujet : Bichat, jeune de ses trente ans, succombe d'une fièvre typhoïde et laisse à la postérité le souvenir d'un homme qui, selon le mot approprié du chirurgien Henri Mondor, « passa peu de temps, mais pour se faire immortel »².

Bichat le vitaliste

Bichat fut ce météore qui a filé dans le ciel des idées. Il sut, par un travail ininterrompu et une heureuse constitution d'esprit, conjurer la fortune, briller malgré ce temps trop mesuré. Tout à la fois anatomiste et physiologiste, Bichat, homme de science par excellence, était aussi *vitaliste*. Un vitaliste de premier plan ; un vitaliste digne de ce nom. Explication.

Le *vitalisme* est à mettre en perspective avec son contraire qui est le *matérialisme*. Le discours matérialiste défend l'idée que tout, y compris la vie, n'est que matière. Faites la somme des atomes, vous obtiendrez le vivant. Et puissiez-vous connaître l'ensemble des lois de la matière, les lois physico-chimiques, vous connaîtrez la vie. Citons, entre autres matérialistes, Descartes, figure majeure de ce système philosophique³. Ou encore La Mettrie, médecin-philosophe du 18^{ème} siècle, et son ouvrage au titre éloquent : « l'homme machine »⁴.

Les vitalistes, en revanche, soutiennent l'idée d'une spécificité irréductible de la vie. Le vivant, disent les vitalistes, ne peut être réduit à de la matière seule. C'est de la matière, certes, mais aussi ce on-ne-sait-quoi de plus ; ce « principe vital » qui l'anime mais qui - prudence - n'a rien de l'âme dont nous parlent les animistes. Le vitalisme, quoi que l'Eglise ait pu en dire, n'est pas l'animisme. C'est une pensée, authentiquement scientifique, qui subordonne la matière à des « forces vitales ». Des forces préexistantes, agissant en amont de la matière, l'organisant, de sorte que le vivant, tel qu'il nous apparaît, puisse aboutir. La matière subordonnée à la vie : voilà l'idée centrale du vitalisme⁵.

“ la vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort ”

Bichat, dans ses *Recherches physiologiques sur la vie et la mort* publiées en 1801, donne le ton dès la première phrase : « la vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort »⁵. On fait difficilement plus vitaliste. Ici encore, la vie, principe premier, est ce en raison de quoi la matière s'organise (et non la manifestation finale d'une matière complexifiée). La matière, nous dit Bichat, sans ces forces vitales *a priori* qui résistent contre une désorganisation sans cesse menaçante, ne peut être que mort, inversion de la vie⁶.

En dépit d'une récupération catholique qui tâcha d'en faire un spiritualisme converti, la pensée de Bichat, abondamment pillée, connu de nombreux héritiers. Son « principe vital » évoque puissamment le « vouloir vivre » de Schopenhauer⁷, la « volonté de puissance » de Nietzsche⁸, ou encore « l'élan vital » de Bergson⁹. Tous, du reste, étaient vitalistes.

Reste à questionner la légitimité d'une pensée vitaliste à l'heure où le matérialisme est devenu la pensée dominante. Peut-on aujourd'hui encore en chirurgie, s'inspirer du vitalisme ?

Le grand sujet du vitalisme, on l'a dit, ce sont ces forces vitales à l'œuvre partout dans la nature. Ces forces qui habitent le vivant autant que la vie inorganique. De sorte que « ce sont les organismes qui meurent, mais pas la vie »¹⁰.

En outre, plus qu'une pensée du vivant, le vitalisme pense la vie cosmique dont procède le vivant. Être vitaliste, c'est étudier le monde (la vie) pour comprendre l'homme (incarnation de la vie). C'est se passionner pour la course des astres, la musique, la littérature, la mer et ses couleurs, et toujours, partout où l'œil se pose, y voir le mouvement de la vie. C'est sonder le monde pour mieux comprendre l'homme, en qui, par un miroitement fascinant, « se trouve tout entier le centre du monde »¹¹. Être vitaliste, aujourd'hui, c'est faire le pari d'une connaissance qui se situe dans cet aller-retour perpétuel entre l'homme et le monde.

En témoigne ce beau discours, prononcé par Xavier Bichat à la faveur de ce qu'on pourrait appeler, sans trop d'imprudence, une « chirurgie vitaliste » :

« ...Passionnés pour notre art, avides de connaissances et de vérités nouvelles, nous voudrions forcer toutes les sciences humaines à payer un juste tribut à la médecine ; ainsi nous aimons les belles-lettres, parce qu'elles peuvent jeter quelques fleurs sur une science sublime et belle, dont une philosophie farouche n'a que trop souvent profané les charmes éternels ; nous aimons les sciences mathématiques, parce qu'elles forment l'esprit de méthode et d'analyse ; nous aimons la morale, parce que sans elle, on n'a de l'homme qu'une connaissance imparfaite, grossière et matérielle ; nous aimons la physique, parce que nous sommes nous-mêmes un élément du grand système du monde et que sans elle, nous serions condamnés à ne rien connaître de ce qui nous entoure et à nous ignorer nous-mêmes ; nous aimons la chimie, parce qu'elle oblige la nature à nous mettre dans la confidence de ses secrets et de ses plus profonds mystères ; nous aimons l'histoire naturelle ; en un mot, nous aimons la philosophie naturelle ; en un mot, nous aimons la philosophie universelle, parce que nous sommes convaincus qu'une théorie médicale sera d'autant plus sage et mieux établie, qu'elle s'identifiera plus intimement avec la science générale des rapports, dont la Médecine pratique n'est que le corolaire ou l'application... »¹²

Références bibliographiques

1. Mondor H. Dupuytren. Gallimard. 1945, 337 pages.
2. Mondor H. Grands médecins presque tous. Correa. 1943, 341 pages.
3. Descartes R. Méditations métaphysiques. PUF. 2012, 322 pages.
4. de La Mettrie J-O. L'homme machine. Fayard. 2000, 104 pages.
5. Bichat X. Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Flammarion. 1941, 416 pages.
6. Huneman P. Bichat, la vie et la mort. PUF. 198, 128 pages.
7. Schopenhauer A. Le monde comme volonté et comme représentation. PUF. 2014, 1434 pages.
8. Nietzsche F. La volonté de puissance. Trident. 1989, 392 pages.
9. Bergson H. L'évolution créatrice. PUF. 2013, 700 pages.
10. Deleuze G. Pourparlers. Editions de minuit. 2003, 256 pages.
11. Schopenhauer A. Parerga et paralipomena. Robert Lafont. 2020, 1084 pages.
12. Bichat X. Discours préliminaire de la société d'émulation.

Un siècle de chirurgie orthopédique en Belgique passé en revue

Maurice Einhorn

La Société belge d'orthopédie a fêté l'année dernière son 100^{ème} anniversaire. L'occasion de faire un tour d'horizon de son passé et de son avenir avec l'un de ses piliers, le professeur Jean-Jacques Rombouts (Université catholique de Louvain).

Jean-Jacques Rombouts, professeur extraordinaire émérite à l'Université catholique de Louvain, spécialiste en chirurgie orthopédique et en expertise médicale, a en outre exercé de multiples fonctions dans sa carrière : il fut chef de service d'orthopédie et de traumatologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1996 et 2002, doyen de la faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain entre 2002 et 2007 et directeur médical de la Clinique Saint-Anne/Saint-Remi, à Anderlecht entre 2007 et 2012, membre du Conseil national de l'Ordre des médecins de 2008 à 2020, dont il fut vice-président entre 2012 et 2020. Il fait encore aujourd'hui de la médecine d'expertise, pratiquement à temps-plein, mais n'exerce désormais plus aucune fonction officielle. C'est en tant qu'ancien président de la Société Royale Belge de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie (Sorbcot¹) que nous avons fait avec lui un tour d'horizon concernant la chirurgie orthopédique et cette société scientifique. Le moins que l'on puisse dire est que le Pr Rombouts s'est investi à fond dans la Société Belge d'Orthopédie, puisqu'il en a en effet été trésorier à partir de 1975, secrétaire général entre 1980 et 1989, vice-président en 1996 et, enfin, président en 1998-1999. Il a encore des années plus tard, en 2016, été commissionné par le président d'alors, Alain Hébrant, pour préparer un ouvrage commémoratif à l'occasion des 100 ans de l'institution⁽²⁾. Il s'est donc attelé à cette tâche dès 2017. « *J'avais une documentation abondante accumulée pendant 30 ans, mais confronté à la date-butoir de 2021, j'ai demandé la collaboration d'un professionnel de la rédaction, Jean Andris, médecin, journaliste médical et historien. Cette collaboration s'est étendue sur deux ans* ». On s'est d'abord intéressé aux précurseurs, précise le Pr Rombouts. En pratique, « *le traitement des blessures*

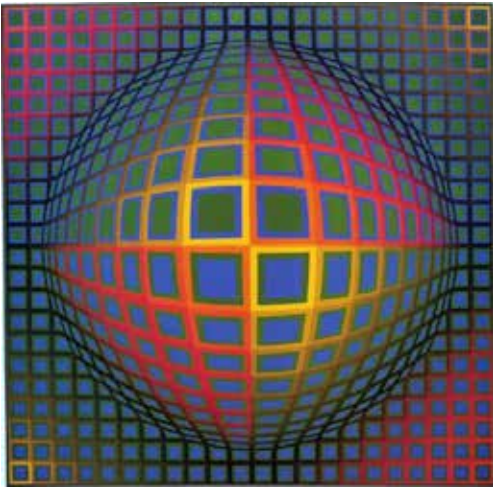
en Belgique démarre avec la bataille de Waterloo », mais on a fait ensuite des progrès considérables durant le 19^{ème} siècle, particulièrement dans le domaine de la contention. Il faut retenir à cet égard l'invention, en 1852, du plâtre par Antonius Mathijssen, médecin hollando-belge. La Belgique peut s'honorer à cet égard du rôle d'Albin Lambotte, « *un véritable génie* », qui a codifié le traitement opératoire des fractures. Peu après la Grande Guerre et la pandémie de grippe espagnole qui s'en est suivie, un groupe de cinq orthopédistes ont décidé de fonder la Société belge d'orthopédie, qui s'est réunie pour la première fois le 18 novembre 1921 à l'hôpital Saint-Jean, qui était une institution publique à l'époque. Les personnalités principales qui ont imprimé leur sceau sur son évolution dans l'entre-deux guerres furent Albin Lambotte, Jean-Joseph Delchef, qui a surtout travaillé sur la tuberculose osseuse et Robert Danis, qui introduisit la compression comme élément capital dans la stabilisation des fractures. « *La plus grande découverte durant cette époque qui a précédé la Seconde Guerre mondiale, est le fixateur externe, dû à Lambotte* ». J.-J. Rombouts cite encore dans ce contexte le nom de Jean Verbrugge, collaborateur de Lambotte et qui a codifié toute une série d'instruments utilisés quotidiennement en orthopédie. Et de souligner que « *toutes ces personnalités ont largement contribué à faire connaître à l'étranger l'orthopédie belge* ». Jean Verbrugge à Gand et Pierre Lacroix à Louvain ont été les premiers professeurs d'orthopédie belges. Après la guerre c'est la véritable renaissance de l'orthopédie en Belgique. C'est ainsi notamment que la Revue d'orthopédie, qui existait depuis les débuts de la Société et constituait le bulletin de celle-ci, s'est transformée en Acta Orthopaedica Belgica, dans le cadre plus large des Acta Chirurgica et des Acta Medica. La revue et les Acta ont longtemps été publiés en langue française uniquement avec un résumé « *esperanto* ». À partir de 1993, les articles sont publiés en anglais, ce qui est également le cas pour les congrès, qui sont d'ailleurs toujours très fructueux, avec une assistance de 600 à 700 personnes.

1. <https://www.sorbcot.be>

2. « *Une histoire de la Société Belge d'Orthopédie* », Universa Press Wetteren, 2021

En 1963 s'était produit le schisme, aboutissant à la création de la Belgische Vereniging voor Orthopedie en Traumatologie (BVOT) regroupant les orthopédistes de langue néerlandaise. Pendant les 20 années qui ont suivi, une multitude de contacts, dans lesquels le Pr Rombouts et le Dr Bouillet ont joué un rôle de premier plan, ont abouti à la mise sur pied d'une structure nationale, la Fédération Orthopaedica Belgica, regroupant donc le petit millier d'orthopédistes, actifs ou retraités, de notre pays. Sur le plan chirurgical, le grand progrès à partir des années '60 a été l'introduction des prothèses totales, développées en Grande-Bretagne. Leur adoption en Belgique s'est faite très rapidement par certaines équipes, plus lentement par d'autres. L'arthroplastie de hanche a été pratiquée à partir de 1960, celle de genou à partir de 1970. On a ensuite vu apparaître d'autres interventions de ce type, pour l'épaule, le coude, la main, la cheville, etc. On a parallèlement connu une amélioration des techniques d'ostéosynthèse. On a aussi assisté à partir de la fin des années '90 à l'apparition des techniques de chirurgie assistée par ordinateur.

Au 21^{ème} siècle on a vu se développer toute une série de recherches destinées à améliorer les prothèses et dont certaines ont eu des résultats très positifs, à l'instar de l'utilisation de prothèses à couple en céramique. D'autres, comme les prothèses métal-métal se sont avérées défailtantes à assez court terme. Pour ce qui est de l'avenir, on travaille encore toujours sur l'amélioration des matériaux comme des techniques, mais un sujet important sera le développement de la médecine basée sur les preuves, bien plus difficile à mettre en œuvre en chirurgie orthopédique que dans la majorité des autres spécialités, notamment à cause de la difficulté de constituer des séries comparatives et en double aveugle, si bien que « *l'on est nulle part en chirurgie orthopédiques pour ce qui est de l'EBM* ». Publié à l'occasion du 100^{ème} anniversaire de la SORBCOT et diffusé à 1000 exemplaires, « *Une histoire de la société belge d'orthopédie* », co-écrit par Jean-Jacques Rombouts et Jean Andris, compte 233 pages richement illustrées. Il se termine par les réflexions du président Everard Munting sur l'avenir de la spécialité.



Vega-Nor de Victor Vasarely

Chantal Daumerie

Très souvent, trop souvent, la vue d'une œuvre d'art non figurative suscite un étonnement, apparemment légitime, qui, au pire pousse au rejet de l'œuvre, au mieux engendre une ouverture d'esprit créatrice, le cas échéant, d'adhésion, voire d'admiration.

Les questions relatives d'une part à la représentation objective d'une œuvre et d'autre part à sa capacité de susciter le sentiment du beau ont perdu leur légitimité première. L'art post figuratif invite à transcender ces questionnements.

Comme l'a écrit André Malraux : « *L'art est le plus court chemin de l'homme à l'homme* ». Il permet de communiquer. Dans l'art figuratif, l'artiste, nous peint le réel. Avec l'art post figuratif, la communication se déplace dans d'autres champs : partage d'un ressenti ou d'une expérience, évocation d'une idée ou d'un concept, proposition de recherche ou de nouvelle technique, exploration du sens, voire même du non-sens, sont quelques chemins que les créateurs ne manquent pas d'explorer.

Aussi, ensemble faisons l'exercice.

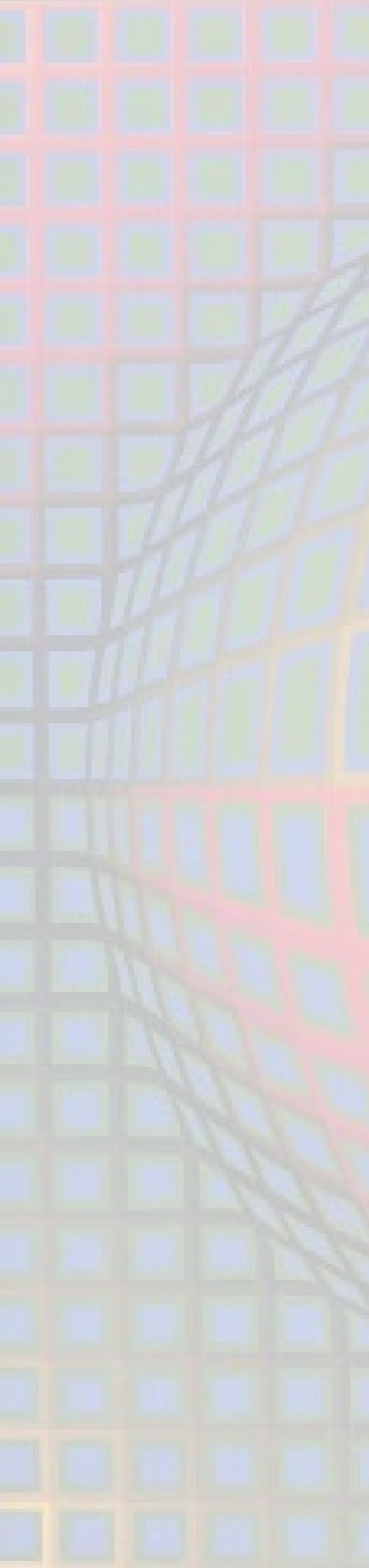
À quoi vous fait penser ce tableau ?

À une boule ? Un ballon ? Une dépression d'une surface malléable ? Un dessin numérique ?

Vous n'y êtes pas.

C'est en 1968 que Vasarely réalise cette peinture trompe l'œil, huile sur toile de 200 cmx200 cm et la nomme Vega Nor en référence à l'étoile la plus brillante de la constellation de la Lyre. Le motif évoqué par le titre de l'œuvre n'augure en rien de sa représentation objective. Il est l'occasion d'autre chose, d'une autre communication.

Depuis l'aube des temps, l'être humain a peint. Confronté aux contraintes techniques de la représentation en deux dimensions, il a fallu attendre la fin du XIV^e siècle avec Filippo Brunelleschi pour imaginer les premiers



balbutiements de la mise en perspective. À la Renaissance, les techniques diverses se sont affinées pour créer l'illusion de la perspective.

Vasarely va contribuer à pousser davantage encore cette notion de perspective.

Avez-vous remarqué en contemplant le tableau ci-dessus que l'artiste crée l'illusion d'une œuvre en trois dimensions. Comment a-t-il pu donner l'illusion de voir le motif en 3D ?

Les couleurs chaudes ont été choisies pour entourer les places centrales ce qui donnent l'impression que les carrés ressortent. Les carrés deviennent progressivement plus minces au fur et à mesure qu'ils s'éloignent du centre. Les lignes renforcent l'illusion. Les lignes centrales, horizontales et verticales sont droites, même si ce n'est pas le cas à première vue

Oui Vasarely est le pape et le grand maître de **l'art optique**, dit « **op art** » Sans doute un jour dira-t-on que Vasarely fut le précurseur de l'art virtuel !...

L'Op art est une forme d'art abstrait qui s'appuie sur des illusions d'optique pour tromper l'œil du spectateur et pour donner l'impression du mouvement. Il faut savoir que Vasarely avait entamé des études de médecine et il a trouvé dans la science une source d'inspiration.

Il exploite la relation fonctionnelle entre la rétine de l'œil (organe qui voit les motifs) et le cerveau (organe qui interprète les motifs). Certaines créations génèrent une confusion entre ces deux organes, ce qui entraîne la perception d'effets optiques irrationnels.

L'Op art n'essaie pas de dépeindre ce que nous savons dans la vraie vie. Il se détache complètement de la réalité en donnant au spectateur une place nouvelle, celle d'acteur. Celui-ci participe pleinement à la communication émise par le créateur. Un lien se crée, bien réel même si on ne peint pas le réel ; l'art optique est vie. À ce titre, il peut et doit concerner tout être humain. Aussi, Vasarely fut très attaché à une forme de démocratie de l'art : indépendamment des milieux éducatifs ou des expériences, il devrait être possible d'ouvrir des voies où il n'y a rien à raconter, pas d'histoire à savoir pas de symbolisme essentiel à la compréhension de l'œuvre. Recevoir l'œuvre et en être acteur, chacun et chacune à sa mesure, sans qu'il soit nécessaire qu'en émerge une vérité.

Ainsi par exemple, Vasarely a créé **l'alphabet plastique** ; à partir d'une unité plastique c'est-à-dire d'une structure de base composée de 2 formes géométriques superposées auxquelles correspondent des couleurs, il put produire une infinité de variations. Comme médecins et scientifiques, nous faisons immédiatement le rapprochement avec les 4 bases constitutives de notre ADN, source d'une infinité d'éléments génétiques.

Inutile de dire que l'appréciation de la valeur de notre patrimoine génétique ne requiert nullement d'en avoir une connaissance approfondie.

La question du sentiment du beau doit-elle être évacuée pour autant ?

L'acteur est certes la source de ce sentiment qui émerge ou le submerge. Les expériences et les connaissances peuvent en favoriser l'éclosion. Ainsi, en va-t-il d'e l'appréciation ou non d'une œuvre musicale. Ainsi en va-t-il de l'appréciation d'un raisonnement mathématique : que c'est beau !

Mais la recherche de ce sentiment n'est pas l'objet premier de la communication d'un auteur d'art non figuratif. La finalité esthétique d'une œuvre peut être sans cesse remise en question.

Francis Picabia, le prince du dadaïsme, ce mouvement artistique qui voulut remettre en question les finalités de l'art académique n'écrivait-il pas : « *Pour que vous aimiez quelque chose, il faut que vous l'ayez vu... entendu depuis longtemps..... tas d'idiots* ».

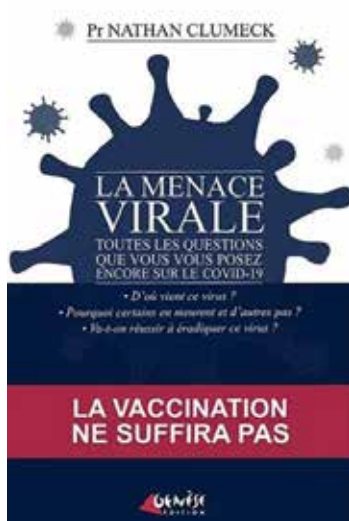
Plutôt que de vous parler davantage de la vie de Vasarely, comme je le faisais dans mes articles précédents, je vous laisse méditer avec humilité.

Recensement de trois livres écrits par des médecins

Yves Pirson

Les éditeurs le savent : l'hiver est propice à la lecture. Et la période particulière que nous vivons accentue la tendance puisque les libraires viennent d'annoncer un accroissement de 20% de leurs ventes sur l'exercice 2021. Cette rubrique me donne l'occasion de vous recommander trois ouvrages écrits par des confrères, dans des registres par ailleurs très différents.

Les voici, en espérant vous mettre l'eau à la bouche.



« *La menace virale – Toutes les questions que vous vous posez encore sur le Covid-19* » Nathan Clumeck. Genèse Editeurs, 2022

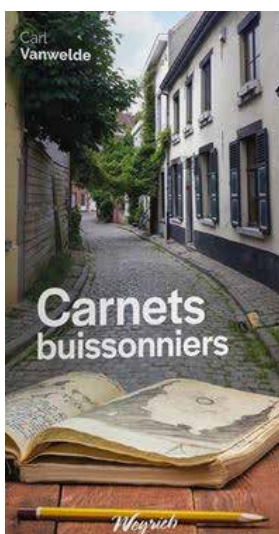
« L'envie d'écrire ce livre m'est venue des multiples questions posées autour de moi par des personnes de tous les horizons. Elles démontraient le besoin de comprendre ce qui se passait avec cette pandémie et le besoin surtout de faire le tri dans le déluge d'informations souvent discordantes déversées dans les médias » dit en substance le Professeur Nathan Clumeck, récemment interviewé sur LN24.

L'essai est parfaitement transformé par l'auteur, Chef de Service honoraire des maladies infectieuses à l'Hôpital Saint-Pierre de Bruxelles et professeur émérite à l'ULB, surtout connu comme « Monsieur Sida » depuis sa découverte il y a 40 ans du virus responsable de cette maladie.

Déclinés sous forme de questions, les 14 chapitres peuvent être regroupés en 5 parties : (1) connaissance du virus (nature, origine, contagiosité) ; (2) aspects cliniques et diagnostiques ; (3) ripostes disponibles (vaccins et médicaments) ; (4) répercussions sociales et politiques ; (5) enjeux éthiques.

On salue les qualités pédagogiques de ce petit livre (150 p.), aisément lisible par des non-soignants. Il est en outre opportunément pourvu d'un glossaire et de 7 encarts résumant les principaux acquis scientifiques en la matière.

Ecrit dans un style simple et précis, ce livre a bénéficié de la collaboration de Frédéric Soumois, journaliste médical.



« *Carnets buissonniers* » Carl Vanwelde. Weyrich 2021

Nous l'avons tous expérimenté : chaque consultation est unique. Mais la course contre la montre de leur enchaînement puis l'œuvre du temps finissent par en altérer les traces spécifiques dans notre mémoire.

Généraliste à Anderlecht, Carl Vanwelde a, lui, pris le temps, tout au long de sa carrière, de noter son ressenti de nombre de colloques singuliers, puis en méditant sur ces rencontres, d'en tirer une leçon de vie. Qu'il a ensuite eu le talent de partager, semaine après semaine, dans le Journal du Médecin durant des années. Il a maintenant eu la bonne idée de réunir ces centaines de billets en un livre (de 500 pages !).

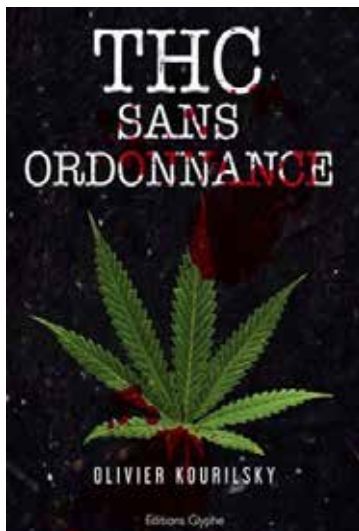
Avec l'acuité du regard d'un Jean de La Bruyère, le médecin sagace et expérimenté qu'il est a tôt fait de débusquer, à travers la mise et l'anamnèse, la personnalité d'un patient. Avec une justesse des mots et un style très expressif qui évoquent l'écriture d'un Philippe Delerm, le praticien a l'art d'extraire de l'apparente banalité du quotidien de ses consultations et de ses visites toute la saveur de la vie.

On y croise, brossés en une à deux pages, les portraits de centaines de personnes qui composent le kaléidoscope de sa patientèle, de l'ado hyperkinétique et incontrôlable au papy

serein qui fait sans doute sa dernière marche sur la plage, en passant par l'hypochondriaque qui cherche désespérément « un dépanneur de santé ».

Au fil de ces tranches de vie, on est touché par la tendresse du regard et la délicatesse du commentaire.

Ce recueil est à distiller à mon avis à petite dose quotidienne afin de prendre le temps d'en apprécier la substantifique moëlle.



« *THC sans ordonnance* » Olivier Kourilsky. Editions Glyphe, 2021

« Le ruban boudiné rose et blanc parcourait le flanc de la montagne sur plusieurs mètres. Une toile tendue sur quelques piquets protégeait l'endroit entouré de bandes jaunes « Gendarmerie nationale. Zone interdite ». En tenue blanche et masqués, les techniciens de la scène de crime s'affairaient sous la tente. » Ainsi s'ouvre le dernier polar d'Olivier Kourilsky qui nous emmène tambour battant dans une enquête aux multiples rebondissements sur la piste d'un trafic de cannabis (THC= tétra-hydro-cannabinol).

Ayant assidûment fréquenté la Société de Néphrologie, j'y ai très bien connu l'auteur, néphrologue parisien de ma génération, qui a la particularité rare d'avoir mené, en parallèle de sa vie de praticien hospitalier, celle d'écrivain de polars : celui-ci est son dixième !

Ses romans se déroulent essentiellement dans le milieu médical. L'auteur y campe des personnages, certes fictifs, qui s'inspirent néanmoins de figures qu'il a côtoyées. La réalité y rejoint parfois la fiction : ainsi, alors qu'il terminait son premier roman « Meurtre à la morgue » ne voilà-t-il pas qu'il apprend qu'un homicide était effectivement survenu en 1981 à la Faculté des Saints-Pères... où Kourilsky a étudié la médecine.

Ecrits d'une plume alerte et imagée, ces polars ont valu à l'auteur de nombreux prix dont le prestigieux Litté et celui du Rotary Club International.

Une lecture idéale pour vos prochaines vacances ou notre prochain confinement...

« Anti-vaccinateurs : nihil novi sub sole »

Maurice Einhorn

Un débat parfois virulent sévit depuis la mise au point des premiers vaccins contre la Covid : manque de recul, rôle de « Big Pharma », efficacité non prouvée, effets secondaires prétendument sévères, ..., les adversaires des vaccins font flèche de tout bois. Un regard jeté sur le passé, même reculé, montre qu'il n'y a là rien de bien nouveau. Lorsque l'on mit au point l'inoculation pour lutter contre la variole, avant même la découverte, par Edward Jenner, du vaccin antivariolique, les adversaires de cette pratique se firent bruyamment entendre. On peut ainsi lire dans un pamphlet datant du 19^{ème} siècle une diatribe évoquant « *'les dindonnés' vaccinés à l'aide d'un prélèvement opéré au niveau du cloaque de dindons* ». Aini, le Dr H. Bernard, de Mons, explique-t-il dans la Revue Homœopathique de Belgique, d'avril 1883, que « *la vaccine, loin d'atténuer ou de mitiger la variole, en a multiplié et aggravé les effets* » et qualifie le vaccin de « *malsain* ». Le Dr Deffernez, autre médecin wallon, défenseur, lui, de la vaccination, publie en 1881 un opusculé titré « Les anti-vaccinateurs ».

On soulignera également, dans le contexte actuel, les critiques mettant en cause il y deux siècles déjà, l'« Etat liberticide », à propos de l'obligation française, en 1902, de la vaccination antivariolique, pourtant destinée à prévenir cette maladie, qui tuait 20% des sujets infectés.

Hommage aux professeur·es émérites 2021

Chères et chers collègues,

En 2020, notre monde a basculé : un coronavirus a provoqué la plus grande pandémie depuis un siècle. Cette crise sanitaire a profondément impacté notre université et nos deux cliniques universitaires. Les étudiants et les enseignants de l'UCLouvain ont déployé une capacité d'adaptation hors du commun. Les soignants des Cliniques universitaires Saint-Luc et du CHU UCL Namur se sont totalement investis dans une lutte qui s'apparente plus à un marathon qu'au sprint que nous imaginions initialement. Au moment d'écrire ces lignes, malgré les succès remarquables engrangés par la science et la médecine, la pandémie reste bien active. Elle nous a – notamment – empêché, en 2020 et en 2021, de fêter dignement nos collègues émérites à l'occasion d'une cérémonie festive. Je prends tellement bien la mesure de leur déception. Un témoignage de reconnaissance et d'amitié en live, souvent teinté d'émotion partagée, ne se compare pas à la lecture de quelques lignes résumant de brillantes carrières. Annuler ces cérémonies fut donc une décision difficile mais elle était probablement raisonnable.

Les pages qui suivent illustrent la diversité et la grande richesse de l'université et de ses cliniques. Vous y lirez le parcours de femmes et d'hommes totalement investis, au curriculum exemplaire, qui ont contribué à déplacer la frontière des connaissances, à transmettre leur savoir et à utiliser leurs multiples talents pour améliorer la santé individuelle et collective. Qu'ils trouvent dans ces quelques mots l'expression très sincère de toute la reconnaissance de l'UCLouvain.

Frédéric Houssiau

Vice-recteur du Secteur des sciences de la santé de l'UCLouvain

Jean-Louis Vanoverschelde

Directeur médical, Cliniques universitaires Saint-Luc

Benoît Rondelet

Directeur médical, Site de Godinne du CHU UCL Namur

Guy Beuken	page 39
Cécile Bolly	page 39
Edith Collard	page 40
Louis de Cannière	
Joana De Carvalho	
Martine De Meyer	page 40
Alain-Michel Dive	page 41
Julian Donckier	page 41
Claude Hanet	page 42
Michel Hoebeke	
Corinne Hubinont	page 42
Philippe Meert	page 43
Jean-Noël Octave	page 43
Luc Roegiers	page 44
Michel Van Dyck	page 44
Marie-Françoise Vincent	page 45
Pierre Wallemacq	page 45



→ Guy Beuken

ÉMÉRITE 2021

Après avoir brillamment réalisé un demi accouchement eutocique et une appendicectomie (sous la supervision de trois chirurgiens inquiets), Guy Beuken a été diplômé Docteur en médecine, chirurgie et accouchement le jour précis de ses 26 ans, le 10/07/1982. Hésitant entre la pédiatrie, l'ophtalmologie, la psychiatrie et la médecine interne, il choisit la seule voie qui permettrait d'assouvir tous ces souhaits: la médecine générale. À l'époque, on appelait ça 'un choix positif de la médecine générale', sous-entendant par-là que nombre de généralistes avaient choisi cette voie par dépit...

Passionné par les aspects scientifiques du métier, il a très vite collaboré avec la Société scientifique de médecine générale, où il occupe toujours un siège au comité directeur, et par la suite avec le Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Cet attrait pour le côté rigoureux du métier lui a valu d'être repéré par le Pr Dominique Pestiaux qui, en 2004, lui propose de rejoindre l'équipe d'enseignants de ce qui était à l'époque le CUMG. À côté de l'enseignement et avec son ami Cassian Minguet, il pilote le master complémentaire en médecine générale, ce qui leur donne l'occasion d'encadrer la formation d'un grand nombre de maîtres de stage, tant généralistes que spécialistes, et de les intéresser de près au domaine du raisonnement clinique.

Tout au long de ces années, deux principes fondamentaux l'ont guidé: *Cœuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt des patients (...), et la pédagogie.*

« Plus le maître enseigne, moins l'élève apprend ». 500 ans avant J.-C., Confucius prônait déjà des modèles d'apprentissage dynamique où l'interactivité entre l'étudiant et l'enseignant est au centre du dispositif. L'organisation de classes inversées, l'apprentissage par problèmes, le travail en groupes restreints nécessitent évidemment plus d'investissement de la part de l'enseignant, mais l'excellence de cet encadrement fera très probablement de meilleurs soignants. Tout bénéfice pour... des soins de qualité dans l'intérêt premier des patients...



→ Cécile Bolly

ÉMÉRITE 2021

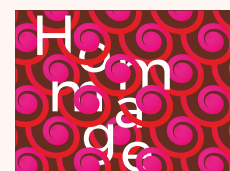
En juillet 2000, son diplôme de médecin en poche, Cécile Bolly s'inscrit directement à une licence en sciences naturelles, cherchant, déjà à ce moment-là, à unir l'humain et la nature. Avec son mari, elle a choisi de vivre en Ardenne, pour la beauté et le calme et aider leurs filles à y grandir. Entre les grands massifs forestiers, tout en devenant guide-nature, elle a appris à déployer une médecine humaine, apprise au contact des patients mais aussi grâce à différentes formations, dont un diplôme en éthique de la santé à l'université de Lille et un certificat en thérapie familiale et systémique au CEFS (Bruxelles).

En 2001, le Centre Académique de Médecine Générale lui propose de le rejoindre pour partager son expérience de l'accompagnement des personnes en fin de vie et de la réflexion éthique. Grâce au bouillonnement d'idées, à la bienveillance des collègues et à l'autonomie favorisée par le CAMG, ainsi qu'à l'expérience acquise dans les cours SESAME (société, éthique, santé et médecine), elle a pu profiter de nombreuses formations du Louvain Learning Center (LLC) et finalement mener à bien un master en pédagogie universitaire centré sur l'apprentissage de l'éthique par les étudiants en médecine. Avec eux et avec de nombreux soignants en formation continue, elle a pu développer des outils pour réveiller l'éthicien.ne qui dort en chacun de nous... en particulier une

démarche d'aide à la décision en quatre temps, mieux connue sous le nom de 'GIRAFE'.

L'écoute étant pour elle un préalable à l'éthique, c'est dans une formation au cœur de la forêt, intitulée 'L'arbre mort donne la vie', qu'elle apprend actuellement aux soignants la dimension éthique et spirituelle de l'écoute profonde. Le message qu'elle voudrait faire passer correspond à cette nécessaire unité intérieure, qui est aussi le thème du cours à option qu'elle co-anime chaque année à l'abbaye d'Orval pour les assistants en médecine générale: « Prendre soin de l'autre, prendre soin de soi ».

« Merci, chaleureusement, à toutes celles et tous ceux qui, m'ont aidée et m'aident encore à tracer ce sillon de l'éthique... »





Edith Collard

ÉMÉRITE 2021

Diplômée en médecine, chirurgie et accouchements à l'UCLouvain en 1981, le Docteur Edith Collard commença la spécialité d'anesthésie aux Cliniques universitaires Saint-Luc avec l'opportunité d'un séjour de 18 mois à La *Royal Infirmary* d'Edinburgh.

En 1986, elle fut engagée aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne au service d'anesthésie, notamment en cardiaque, sous-spécialité qui l'intéressait car au carrefour de la physiologie, de la pharmacologie et des nouvelles techniques, dont l'échographie transœsophagienne. Dans la foulée, elle intégra la première équipe multidisciplinaire de greffe pulmonaire (1991). Elle s'impliqua aussi dans la recherche liée à ces domaines.

Former les assistants était pour elle un réel plaisir. Au cours de sa carrière, plus de 500 assistants furent accueillis dans le service dont elle fut maître de stages de 2007 à 2017.

En 40 ans, elle a vu l'anesthésie sortir de l'ombre. Vers l'an 2000, la chirurgie de jour se développa et elle fit évoluer les pratiques d'anesthésie en conséquence, organisant avec un collègue les consultations pré-anesthésiques à distance de l'acte chirurgical, qui prendront la forme de téléconsultations pendant la crise du covid-19.

De 2006 à 2016, le Pr Collard fut chef de service d'une quarantaine de personnes: anesthésistes diplômés, MACCs et infirmières spécialisées en anesthésie. Cette expérience lui permit de faire de la gestion d'équipe et de projets avec la volonté que chacun s'y épanouisse et trouve sa zone de confort dans les trois missions: clinique, enseignement et recherche.

Au cours des cinq années suivantes, elle fut plus particulièrement impliquée dans des projets 'qualité': ouverture d'une Unité d'accueil pré-opératoire, accréditation des blocs opératoires, rédaction d'aides cognitives en anesthésie, ...

Elle remercie toutes les personnes, particulièrement les professeurs qui l'ont formée, les directeurs qui lui ont fait confiance et les collègues avec qui elle a travaillé tout au long de sa carrière.



Martine De Meyer

ÉMÉRITE 2021

Diplômée docteur en médecine en juillet 1980 à l'Université catholique de Louvain, Martine de Meyer se spécialise en médecine interne en 1985 et se forme en néphrologie dans les services du Pr Charles Van Ypersele de Strihou (CUSL) et du Pr Gabriel Richet (Paris).

Tous les aspects de la néphrologie vont émailler son trajet professionnel: après avoir pratiqué la néphrologie clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc, elle contribue à créer le centre de dialyse des Cliniques de l'Europe sur le site Sainte-Elisabeth en 1990, puis fera de nombreuses collaborations en dialyse à la clinique Saint- Pierre Ottignies de 1996 à 2000.

Depuis ses premiers stages, elle est fascinée par la transplantation rénale qui l'a occupée tout au long de sa carrière, d'abord en tant que consultante à temps partiel puis comme cheffe de clinique à temps plein.

Son intégration à l'équipe chirurgicale de transplantation rénale a permis l'émergence d'un modèle original de prise en charge médico-chirurgicale du patient greffé rénal.

Ses domaines de recherche se sont portés sur la pharmacogénétique des immunosuppresseurs, l'histopathologie du greffon rénal, l'immunologie de transplantation et particulièrement le développement de stratégie pour le traitement des patients à haut risque immunologique.





Alain-Michel Dive

ÉMÉRITE 2021

Diplômé en 1981, Alain-Michel Dive se spécialise en médecine interne générale.

Après une année de résidanat aux Cliniques Saint-Luc, il suit une formation clinique complémentaire en soins intensifs à Saint-Luc et à la *Western Infirmary* à Glasgow (1990, Fondation Mont-Godinne).

De retour de Glasgow, il participe au développement de l'Unité de soins intensifs médico-chirurgicale polyvalente aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne sous la direction du Pr E. Installé. Son principal thème de recherche est l'étude des anomalies de motilité du tube digestif supérieur chez les patients de soins intensifs et leurs conséquences. Sa thèse de doctorat aura pour thème *Gastrointestinal motility disorders in critical illness : caracterisation, pathophysiological considerations and clinical implications* (2000).

Parallèlement à son investissement en clinique et recherche, il s'implique, entre 2003 et 2006, dans les instances de gestion hospitalière dont la présidence du Conseil Médical. De 2006 à 2016, il occupe la fonction de chef de service des soins. En 2015, il est nommé professeur ordinaire clinique. Il assure ensuite la direction médicale du CHU-UCL Namur, site Godinne, de 2017-2019.



Julian Donckier

ÉMÉRITE 2021

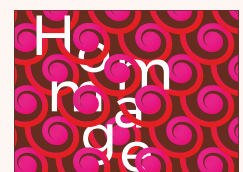
Julian Donckier obtient le diplôme de Docteur en médecine avec la plus grande distinction à l'Université catholique de Louvain en 1981. Durant ses études, il travaille comme étudiant chercheur au laboratoire de pharmacologie sous la direction du Pr Théophile Godfraind. Il devient ensuite spécialiste en médecine interne avec compétence en endocrino-diabétologie en 1986. Lors de son cursus, il exerce pendant 2 ans à la *Royal Postgraduate Medical School* à l'*Hammersmith Hospital* à Londres.

Parallèlement à son activité clinique, il conduit des recherches au laboratoire d'endocrinologie du Pr Bloom où il développe le dosage du facteur natriurétique auriculaire (ANF), prémisses d'un nouveau marqueur sanguin de l'insuffisance cardiaque, le BNP. Il est alors engagé aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne (UCLouvain) où il devient chef du service de Médecine interne générale et endocrinologie en 1996.

Poursuivant des recherches à Woluwe, il obtient une agrégation de l'enseignement supérieur en 1993, portant sur les mécanismes régulateurs et les rôles physiopathologiques de l'ANF et de l'endothéline. Au sein des Cliniques de Mont-Godinne, il mène des recherches transversales dans le domaine du cancer thyroïdien et du phéochromocytome.

Auteur de 217 publications scientifiques, il reçoit divers prix dont le prix Spa Foundation The original Spa Water (FNRS) et le prix Dr Maurice Godin-Maria Savelkoul (Académie royale de Médecine de Belgique). Il participe en outre à l'enseignement interuniversitaire ainsi qu'aux cliniques médico-chirurgicales et d'endocrinologie à l'UCLouvain où il est nommé professeur ordinaire clinique.

Depuis 2000, il assure l'enseignement de l'endocrinologie et de la propédeutique à l'Université de Namur. Au niveau hospitalier, il encadre depuis des années la formation clinique des stagiaires et des assistants candidats spécialistes. Au regard de l'ensemble de sa carrière académique et scientifique, il reçoit la décoration de Commandeur de l'Ordre de la Couronne.





Claude Hanet

ÉMÉRITE 2021

Originaire de Verviers, Claude Hanet obtient son diplôme de candidature en médecine aux facultés Notre-Dame de la Paix de Namur en 1976 et de doctorat à l'UCLouvain en 1980. Au cours de sa spécialisation en médecine interne, il assiste au développement des techniques cardiologiques invasives et participe activement aux débuts de l'angioplastie coronaire. Il s'oriente ensuite vers la cardiologie, complète sa formation comme assistant en physiologie cardiaque à l'UCL et par un research fellowship à l'université de San Diego.

En 1992, il défend une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur *Invasive assessment of coronary circulation and myocardial metabolism*. Le Pr Detry lui confie, en 1993, la responsabilité de l'Unité de cathétérisme cardiaque qu'il assumera jusqu'en 2005. En 2012, il rejoint l'équipe de cardiologie du CHU de Mont-Godinne et, de 2013 à l'éméritat, coordonne l'enseignement de la cardiologie à l'université de Namur.

Le Pr Claude Hanet a assumé pendant deux décennies la vice-présidence du groupe de travail belge de cardiologie interventionnelle et est membre du Collège de cardiologie. Parallèlement à sa carrière aux cliniques universitaires de l'UCLouvain et à l'UNamur, il a participé à l'organisation et au suivi d'un grand nombre d'études cliniques

multicentriques internationales au sein de divers organismes de recherche, activités qu'il poursuit aujourd'hui.

Il est marié et heureux père de trois enfants.



Corinne Hubinont

ÉMÉRITE 2021

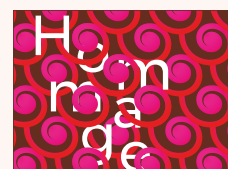
Diplômée en médecine de l'ULB en 1980, Corinne Hubinont fait sa spécialisation en gynécologie obstétrique à l'Hôpital universitaire Erasme. De 1987 à 1991, elle est chercheuse en médecine fœtale au *Queen Charlotte's Maternity Hospital* à Londres. Elle défendra dans le même temps sa thèse *Contribution to the study of endocrine pancreas during pregnancy and lactation*. Corinne Hubinont est successivement consultante aux Cliniques universitaires Saint-Luc (1992), professeure responsable de l'enseignement en obstétrique (1995), co-responsable, en 2001, du Service d'obstétrique aux Cliniques Saint-Luc, service qu'elle co-dirigera en 2001. La même année, elle prend la responsabilité de l'Unité de recherche en obstétrique.

Corinne Hubinont a été membre de nombreuses sociétés et fondations dont le 'Groupement des gynécologues obstétriciens de langue française de Belgique' et la 'Société Royale Belge de Gynécologie Obstétrique' (1996) dont elle sera secrétaire académique de 1997 à 2000. Elle a également été membre de la 'Fondation Universitaire' en 2005, du 'Club de médecine fœtale française' en 2007, de la *Belgian Board of Women's Forum of Deauville* (2007), du *European Chinese Perinatal and Reproductive Network* en 2011, puis représentante de la Belgique au *European society of Perinatal Medicine* en 2012.

Tout au long de sa carrière, ses travaux ont été récompensés de prix et bourses de prestige parmi lesquels le prix 'Marie Derscheit-Delcourt' en 1989, le prix 'Fondation Paul, Suzanne et Renée Lippens' en 2005. En 2007, elle est nommée pour le prix Femme de l'année 'Marie Popelin'. Elle est lauréate de la bourse 'Fondation Saint-Luc' en 2008, puis nommée 'Femme d'exception 2011' par le Sénat belge. En 2012, elle est lauréate belge 'Femme d'exception Parmigiani Fleurier' et remporte le prix Trofémina en 2013. En 2014, elle reçoit le titre honorifique de baronne attribué par le Roi Philippe.

Corinne Hubinont a publié, en 2017, 'Voyage au pays du cancer. Mon carnet de (sur)vie'.

Elle est l'auteur de plus de 90 publications dans des revues internationales.





Philippe Meert

ÉMÉRITE 2021

Médecin diplômé de l'UCLouvain en 1980, Philippe Meert est spécialiste en médecine interne, avec le titre professionnel particulier en soins d'urgence. Entre 1985 et son éméritat, il a travaillé dans le service des urgences et le SMUR des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Philippe Meert participe à la naissance et la reconnaissance en Belgique de la spécialité en médecine d'urgence et médecine de catastrophe, il est membre fondateur et durant huit années administrateur de la Société scientifique belge de médecine d'urgence (BeSEDiM). Il mène au Rwanda et au Cambodge des missions d'expertise et d'enseignement avec le Centre de recherche sur l'épidémiologie des désastres (CRED, UCLouvain et OMS), dans le décours des génocides.

Il initie les asbl Hôpitaux du Monde et Pentru Romania, qui organisent et encadrent, au sein du Réseau Santé Louvain, plusieurs centaines de stages de spécialisation hospitalière pour les médecins des pays précédemment 'd'Europe de l'Est'. Il préside l'Institut de formation en aide médicale urgente (IFAMU) de la Région de Bruxelles-Capitale. Il initie et développe au sein de l'UCLouvain l'enseignement de la médecine aiguë et, avec des collègues de l'ULB et de l'ULiège, l'enseignement interuniversitaire de médecine d'urgence. Il dirige le service des urgences des CUSL.

À l'UCLouvain, il préside la commission du master complémentaire en médecine d'urgence et initie et dirige le Centre des Compétences Cliniques (CCC). Il participe à la création et la direction du Centre Médical Laennec (CML) à Woluwe.

Tout au long de sa carrière, il a trouvé beaucoup de joie à soigner, enseigner, organiser, encadrer, et à partager ces passions.

Il est aujourd'hui le très heureux époux de Silvia Hatzl et le fier papa de Zeno et Anna. Il consacre une liberté nouvelle à la culture, la permaculture, l'écologie et la musique.



Jean-Noël Octave

ÉMÉRITE 2021

Biochimiste de formation, Jean-Noël Octave entame une thèse de doctorat en 1977 à l'Institut de Duve (à l'époque ICP). Sous la supervision des Prs Trouet, Crichton et de Duve, il étudie les mécanismes cellulaires de la capture du fer à partir de la transferrine.

Après avoir défendu sa thèse en 1981, il se consacre à l'apprentissage de la biologie moléculaire dans le laboratoire du Pr Arsène Burny à l'ULB. De retour à l'UCLouvain, il sera un des premiers à utiliser cette discipline à l'Institut de Duve, où il s'intéressera aux aspects cellulaires et moléculaires de la maladie d'Alzheimer. Il poursuivra sa carrière de recherche sur cette thématique, qui sera le sujet de sa thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur présentée en 1995.

Il rejoint alors le laboratoire de neurochimie du Pr Pierre-François Laterre, où il poursuit sa recherche avec un mandat de chercheur qualifié du FNRS. Il est nommé professeur ordinaire à l'UCLouvain en 2002. De 1996 à 2006, il est membre du Conseil de recherche de l'université. En 2009, il est cofondateur de l'Institute of Neuroscience dont il assure la présidence jusqu'en 2015. Auteur d'environ 300 publications dans des revues internationales prestigieuses, il a encadré de très nombreux doctorants et mémorants.

Jean-Noël Octave a également contribué de manière importante à la meilleure visibilité de l'École des sciences biomédicales dont il a assuré la présidence de 2001 à 2021, succédant au Pr Jean-François Denef. La commission d'enseignement a toujours veillé à améliorer la formation des étudiants, en proposant des enseignements spécifiquement dédiés à ses étudiants, représentés au sein de la commission. L'École des sciences biomédicales de l'UCLouvain accueille plus de 800 étudiants, dont de nombreux étudiants étrangers, et est devenue la plus importante en Fédération Wallonie-Bruxelles.





Luc Roegiers

ÉMÉRITE 2021

Luc Roegiers est un pédopsychiatre dont la particularité est d'avoir pris goût à la pratique médicale somatique au cours de trois années initiales de médecine générale dans une des premières Maisons médicales belges à Tournai. En 1984, il entame une spécialisation en pédopsychiatrie à l'UCLouvain.

L'arrivée des nouvelles techniques médicales de procréation, puis de diagnostic prénatal, le mène à s'intéresser aux premiers stades de la création d'une famille. Il s'engage en psychiatrie de liaison dans un secteur, qu'avec quelques autres pionniers, dont la psychologue clinicienne Marie Kirsch, il constituera en une nouvelle spécificité, la 'psychopérinatalité'.

Après sa spécialisation psychiatrique, Luc Roegiers se forme en éthique clinique. Sa thèse de doctorat traite du rapport éthique à l'enfant médicalement procréé et l'amènera à publier en 1994 'Les Cigognes en crise: désir d'enfant, éthique relationnelle et fécondation in vitro'. À cette occasion, il collabore avec le psychiatre Ivan Boszormenyi-Nagy pour appliquer son modèle à la périnatalité. Ensuite, il ouvre ses questions éthiques à toute la grossesse et publie 'La grossesse incertaine'. En 2004, un séminaire interdisciplinaire international co-dirigé avec la Pr Corinne Hubinont aboutit à l'ouvrage 'Décision en médecine fœtale, le cas du cytomégalovirus'. Il co-écrit ensuite, avec Reine

Vander Linden, 'Prévenir les troubles de la relation autour de la naissance'.

À partir des années 2000, il se forme à l'approche personnalisée en réseau coordonné initiée par la pédopsychiatre Françoise Molénat avec laquelle il publie en 2011 'Stress et grossesse?'. L'interdisciplinarité devient son modèle privilégié. Il travaille en grande proximité avec les équipes de PMA, d'obstétrique et de néonatalogie. Les soignants et les patients s'avèrent être les plus experts dans le dégagement des ressources quand on les écoute et qu'on maille la collaboration.

Outre son enseignement en psychiatrie périnatale et en éthique clinique, il s'investit dans la formation continue avec ses collègues de l'UCLouvain et de l'ULB. Il co-fonde le GiP (groupe interdisciplinaire/interuniversitaire ULB-UCLouvain de périnatalité). Puis il lance, en 2020, un CIU transdisciplinaire de périnatalité UCLouvain/ULB.



Michel Van Dyck

ÉMÉRITE 2021

Diplômé de l'UCLouvain en 1980, Michel Van Dyck se spécialise en anesthésiologie dans le service du Pr Gribomont et à l'Université Laval au Canada. Ces écoles lui apprendront la rigueur, les bases scientifiques et l'importance de perpétuelles mises à jour.

Il rejoint l'équipe d'anesthésie cardiovasculaire de la Pr Kestens-Servaye en 1986 et - avec ses collègues Baele, Matta et Rennotte - participe aux progrès de ce domaine en plein essor. Grâce à l'esprit visionnaire des Prs Chaland et Baele, et avec l'appui de la Fondation Saint-Luc, il se spécialise à la Mayo Clinic en échocardiographie transœsophagienne (ETO) en 1992. En peropératoire, ce type d'imagerie apporte une aide essentielle aux Prs Dion puis El Khoury pour affiner les techniques de réparation des valves mitrales puis aortiques. Michel Van Dyck y popularisa l'ETO peropératoire pour la correction immédiate de réparations imparfaites. L'excellence des résultats ainsi obtenus a fait du département cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc l'une des meilleures équipes du monde dans ce domaine. En 1999, il co-fonde Christmas Echo, formations d'ETO soutenues par la Société belge d'anesthésie-réanimation, anticipant l'intégration de l'ETO dans la formation des anesthésistes belges.

En 40 ans de carrière dont 35 d'anesthésie cardiovasculaire, Michel Van Dyck a côtoyé les plus grands noms liés à la chirurgie cardiaque. Outre les plasties valvulaires, il a participé aux premières opérations suivantes faites à l'UCLouvain: greffes cardiaques, réparations de l'aorte thoraco-abdominale, assistances mécaniques du cœur, chirurgies cardiaques robotiques. Il a aussi exercé ses talents en anesthésie pour le diagnostic et les interventions de maladies cardiaques congénitales.

Convaincu de l'importance de la collaboration inter-métiers, il a toujours aimé enseigner et partager la passion de sa profession.

En 2016, après avoir assumé de nombreuses fonctions d'organisation d'enseignement, il accepte au pied levé les responsabilités de maître de stage coordinateur. Il termine sa carrière avec le titre de *chargé de cours clinique*.

Père d'une famille recomposée, il tourne la page de la médecine et consacre son temps à ses cinq petites-filles.





Marie-Françoise **Vincent**

ÉMÉRITE 2021

La carrière de Marie-Françoise Vincent, Docteur en Médecine (1980), spécialiste en biologie clinique, PhD et agrégée de l'enseignement supérieur à l'UCLouvain, s'est construite autour de 3 axes : recherche fondamentale, erreurs innées du métabolisme, et maladies rares.

Elle débute sa carrière par la recherche fondamentale dans le domaine du métabolisme des purines à l'Institut de Duve (Prs Hers et Van den Berghe), d'abord comme étudiante-chercheuse, et ensuite au FNRS. Ses recherches mènent entre autres à la description des effets d'une purine alors peu connue, l'AICARiboside, son sujet de thèse, et à la première description d'une maladie rare qui s'accompagne d'une accumulation de cette purine, la déficience en AICAR transformylase.

En 1995, elle est nommée responsable du Laboratoire des maladies métaboliques et du Centre de dépistage néonatal. Elle y développe de nombreuses analyses biochimiques destinées aux dépistage, diagnostic et suivi des erreurs innées du métabolisme. Grâce au précieux concours du Dr Sandrine Marie, le laboratoire devient un des plus importants de Belgique et est reconnu comme laboratoire de référence en maladies rares.

En 2014, elle met en place un Institut des maladies rares (IMR), structure qui regroupe une trentaine d'expertises et qui permet de trouver rapidement le meilleur interlocuteur. Elle en assure la coordination avec l'assistance sans faille de Mme Fabienne Lohest, et participe activement à plusieurs instances nationales et internationales dans le domaine des maladies rares. Les Cliniques universitaires Saint-Luc obtiennent alors les agréments spécifiques aux maladies rares et ont pu adhérer à 15 *European Reference Networks* (ERN).

Durant son parcours, elle a eu la chance de profiter de la complicité indéfectible de la Pre Marie-Cécile Nassogne. À sa grande satisfaction, la continuité de son travail est assurée avec brio, tant au laboratoire par le Dr Joseph Dewulf, qu'à l'IMR par le Pr Olivier Devuyst.

Elle a tenté de concilier au mieux vie professionnelle et privée. Son mari et ses trois filles, dont elle est très fière, lui ont apporté le bonheur indispensable à son accomplissement.



Pierre **Wallemacq**

ÉMÉRITE 2021

Pierre Wallemacq est professeur ordinaire clinique à l'Université catholique de Louvain, Secteur des sciences de la santé, à Bruxelles. En 1980, Il est diplômé pharmacien, candidat en sciences médicales l'année suivante, docteur en sciences pharmaceutiques en 1988 puis pharmacien spécialiste en biologie clinique en 1993. Par la suite, il effectuera une année de spécialisation en pharmacologie au *Medical College of Georgia* aux États-Unis. Il y enseignera la chimie clinique, la toxicologie et la pharmacocinétique-pharmacologie dans les facultés de médecine, de pharmacie et de sciences biomédicales.

Il a dirigé plusieurs thèses de doctorat dans le domaine de la médecine personnalisée. Il est auteur ou co-auteur d'environ 237 manuscrits évalués par des pairs et 11 chapitres de livres, et a présenté plus de 200 conférences sur invitation (h-index 41). La plupart de ses travaux sont consacrés aux médicaments immunosuppresseurs, mais il a également publié des travaux dans d'autres domaines de la chimie clinique ou du monitoring thérapeutique et toxicologie.

Il reçoit le conseil d'administration du Centre antipoison belge en 1998. En 2011, il reçoit le prix Charles Pippenger de l'*International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT) pour ses contributions

exceptionnelles à la surveillance thérapeutique des médicaments. Pierre Wallemacq est l'ancien président de la Société royale belge de médecine de laboratoire (RBSLM) et de la Société belge et luxembourgeoise de toxicologie (BLT), et de l'IATDMCT.

Il est membre des comités de rédaction de plusieurs revues internationales telles que *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) ou *Clinical Biochemistry* (CLB). Depuis juillet 2009, il est éditeur associé de la revue nord américaine *Clinical Biochemistry*. En 2012, il devient membre à part entière de l'Académie royale de Médecine de Belgique. Depuis 2016, il est Chef du département et directeur des laboratoires cliniques des Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles et supervise les activités de chimie clinique, microbiologie, hématologie, génétique humaine et anatomie pathologique. Il était, à ce titre, membre du CODIM (Comité de direction médicale) des Cliniques Universitaires Saint-Luc.





DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

 **CREMERCONSULTINGSARL**



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



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



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. ~~Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage.~~ Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a “Practical Recommendations” insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

REFERENCES

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered by order of appearance in the text.

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example :

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

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

CONFLICTS OF INTEREST

Any conflicts of interest must be reported at the end of the text.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be



Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Editorial manager
email isabelle.istasse@uclouvain.be



Jusqu'à **2cp**
au petit-déjeuner¹

UNI DIAMICRON® 60mg

La force de l'expérience

pour les diabétiques de type 2

HbA1c²

8.0%

7.5%

<7%

1. RCP 2. Adapté de American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl1) : S55-S64.

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La séabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée : Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonyluréé à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonylurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaires pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contiennent du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole ; déconseillé : phénylbutazone, alcool ; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé : danazol ; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant : (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE* :** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Eruptions cutanéo-muqueuses : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépatobiliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES 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 le système national de déclaration : 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@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonylurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 02/2020 *Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 02 20. **DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 01/01/2022.

SILDENAFIL AB

25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés et
100 mg comprimés à croquer

TADALAFIL AB

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

RANOMAX

400 microgrammes gélules à libération prolongée

SILODOSIN AB

4 mg et 8 mg gélules

DUTASTERIDE AB

0,5 mg capsules molles

DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés