

**MARS 2023**

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



**Louvain  
médical**

**Dyslipidémies et prévention cardiovasculaire**

**Finérénone, maladie rénale chronique  
et diabète de type 2**

**Consommation d'alcool : quels effets ?**

**Hallux valgus**

**Gonarthrose et obésité**

La nouvelle génération de **NovoPen®**

Vos stylos à insuline connectés.  
Où que vous soyez.



+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+



BE22NP600006 - JAN 2022

Découvrez tous les avantages  
des nouveaux stylos



NovoPen® 6 ))  
NovoPen Echo® Plus ))

NovoPen® 6 et NovoPen Echo® Plus peuvent être utilisés avec toutes les insulines en Penfill® de Novo Nordisk.

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

## ÉDITION

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

Président du Conseil  
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef  
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 110 € ;  
pensionnés : 55 € ; étudiants et 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

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

E-mail : [jean.pierre.felix@skynet.be](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

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

## COUVERTURE

Sergy 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](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

MARS 2023

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

### Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps, Fabian Demeure, Ann Merten), Ann Verhaegen, Michel Langlois, Caroline Wallemacq, Ernst Rietzschel au nom du *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club* ..... 152

### La Finérone : Vers une Meilleure Protection Cardiovasculaire et Rénale dans la Maladie Rénale Chronique Associée au Diabète de Type 2

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul ..... 163

## MÉDECINE GÉNÉRALE

### Tour d'horizons à 360° à propos des effets de la consommation d'alcool

Rapport du symposium RESUMES du 21/01/2023

Pauline Gérard, Thomas Calozet, Léo Moreau, Audrey Bonnelance, Thomas Orban .. 173

## ORTHOPÉDIE ET TRAUMATOLOGIE

### L'hallux valgus : que dire au patient en première ligne ?

Maxime Fasseaux, Olivier Cornu, Dan Putineanu, Karim Tribak ..... 180

### Gonarthrose et le patient obèse: recommandations pratiques

Barbora Bocankova, Stéphanie Meirlaen, Emmanuel Thienpont ..... 186

## AMA CONTACTS 124

192

# Les Webinaires du Louvain Médical

Mercredi 17/05/2023 de 19h à 20h



## Exposé

### Utilisation des SGLT2-inhibiteurs dans le diabète de type 2

### Nouvelles indications & conditions de remboursement

Pr Michel P. Hermans

**Accréditation demandée**

Renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Suivez-nous sur TWITTER @LouvainMedical



**UCLouvain**

En collaboration avec



## Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps, Fabian Demeure, Ann Mertens, Ann Verhaegen, Michel Langlois, Caroline Wallemacq, Ernst Rietzschel au nom du *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*

*Louvain Med* 2023; 142 (3) : 152-162

En matière de décision thérapeutique pour les dyslipidémies, les nouvelles recommandations européennes 2021 pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) apportent quelques nuances par rapport à celles antérieures de 2019. Ces nuances portent notamment sur l'utilisation d'une nouvelle évaluation du risque en prévention primaire basée sur des données épidémiologiques plus contemporaines et quelques changements dans le classement du risque: le SCORE2. Parmi les changements, l'utilisation du taux de « cholestérol non-HDL » plutôt que le taux de cholestérol total pour estimer le risque ainsi qu'un risque exprimé en morbi-mortalité plutôt que mortalité seule comme préalablement. Des changements de seuils de risque pour catégoriser les patients en risque « très élevé », « élevé » ou « faible à modéré » permettent aussi de mieux identifier les patients jeunes susceptibles de bénéficier d'une prévention cardiovasculaire assez tôt que pour éviter des problèmes cardiovasculaires susceptibles de se produire dans leur cinquantaine ou soixantaine. Inversement chez les patients âgés, le classement du risque cardiovasculaire a été revu à la hausse pour ne pas traiter de manière agressive ces patients plus sensibles aux médicaments. Les recommandations arrivent également à point pour mieux positionner l'utilisation des nouvelles molécules qui sont arrivées en Belgique au cours de cette année 2022.

## La Finirénone : Vers une Meilleure Protection Cardiovasculaire et Rénale dans la Maladie Rénale Chronique Associée au Diabète de Type 2

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul

*Louvain Med* 2023; 142 (3) : 163-172

Le rein constitue sans conteste une cible majeure de l'atteinte microvasculaire du diabète, et environ la moitié des patients avec un diabète de type 2 développent une maladie rénale. La présence d'une maladie rénale chronique augmente le risque de décès, de complications cardiovasculaires, et de progression vers l'insuffisance rénale, pouvant nécessiter le recours à la dialyse ou à la transplantation. Pour le patient diabétique, ces complications ont bien entendu un impact majeur sur son devenir et sur sa qualité de vie.

Remboursée en Belgique depuis le 1er février 2023, la finirénone (Kerendia®, Bayer) est un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde qui a récemment démontré son efficacité dans la prévention des complications cardiovasculaires et de la progression de la maladie rénale chronique chez les patients avec diabète de type 2.

Cette revue résume l'état actuel des connaissances et fournit aux cliniciens les outils nécessaires pour prescrire la finirénone à des patients à haut risque cardiovasculaire et rénal, qui nécessitent une prise en charge holistique et multidisciplinaire.

## Tour d'horizons à 360° à propos des effets de la consommation d'alcool

*Rapport du symposium RESUMES du 21/01/2023*

Pauline Gérard, Thomas Calozet, Léo Moreau, Audrey Bonneline, Thomas Orban

*Louvain Med* 2023; 142 (3) : 173-179

Cet article synthétise les messages les plus pertinents partagés lors du symposium annuel de RESUMES asbl (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) consacré à la consommation d'alcool.

Ce thème a été abordé à travers 12 disciplines telles que la gastro-entérologie, la gynécologie, la médecine interne, la médecine générale, ...

Sachant qu'au moins 25% de la population en fait un usage qui est au minimum à risque, voire un mésusage encore plus important, chaque professionnel de santé est régulièrement confronté aux conséquences de la consommation d'alcool que cet article tente de revoir dans ses multiples dimensions et de façon pratique.

## L'hallux valgus : que dire au patient en première ligne ?

Maxime Fasseaux, Olivier Cornu, Dan Putineanu, Karim Tribak

*Louvain Med 2023; 142 (3) : 180-185*

L'hallux valgus est la pathologie de l'avant-pied la plus fréquente. Son étiologie reste imprécise, mais est influencée par la génétique. Cette pathologie peut être une source d'inconvénients invalidants, voire handicapants. Il existe plusieurs tableaux de présentation, dont la sévérité clinique et radiologique déterminera la prise en charge.

Le niveau de preuve concernant la prise en charge en première intention reste peu fourni. Cet article tend à explorer les pistes ainsi que les limites du traitement conservateur et tentera de fournir les réponses aux questions les plus fréquemment posées par les patients.

Il est possible de soulager les douleurs des patients présentant un hallux valgus léger ou modéré, ou un hallux valgus sévère en l'absence de prise en charge chirurgicale. Il n'est pas encore certain que le traitement conservateur puisse effectivement ralentir la progression de la maladie, toutefois des études futures pourraient venir explorer cette possibilité.

Le traitement conservateur repose sur l'adaptation du chaussage, le port de semelles ou d'orthèses, la kinésithérapie, les antalgiques de pallier I, ainsi que des adaptations hygiéno-diététiques.

En cas de non réponse au traitement conservateur en présence d'une déformation significative, un traitement chirurgical peut être proposé. Celui-ci donne un taux de satisfaction d'approximativement 80%.

## Gonarthrose et le patient obèse: recommandations pratiques

Barbora Bocankova, Stéphanie Meirlaen, Emmanuel Thienpont

*Louvain Med 2023; 142 (3) : 186-191*

La prévalence de l'obésité monte rapidement et devient un problème sanitaire critique notamment dans les pays développés. L'obésité et l'augmentation de l'espérance de vie sont les facteurs principaux de l'incidence croissante de l'arthrose. Les patients obèses tirent un grand bénéfice du traitement de l'arthrose et aucun type d'intervention, y compris la prothèse de genou, ne devrait leur être refusé quel que soit leur BMI.

Des mesures conservatrices, comme le changement de mode de vie, l'exercice physique et le traitement pharmacologique par SYSADOA ('systematic slow-acting drugs for OA') comme la glucosamine, chondroïtine ou curcumine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques ou oraux, ainsi que les injections intra-articulaires de cortisone ou d'acide hyaluronique devraient être épuisés avant d'indiquer une intervention chirurgicale. Une prothèse de genou minimal-invasive (en respectant les tissus mous au maximum) pourrait être particulièrement avantageuse pour les patients obèses, diminuant ainsi les complications et améliorant le résultat clinique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

NEW BY SERVIER

**Cholecomb**<sup>®</sup>  
Rosuvastatine/Ezetimibe

**Une association gagnante  
contre le cholestérol**



Remboursé<sup>1</sup>



Bon  
marché<sup>1</sup>



1 prise  
par jour



Boîtes de 30  
et 90 gélules

**Cholecomb**<sup>®</sup>  
Rosuvastatine/Ezetimibe

**SERVIER**<sup>®</sup>  
moved by you





# Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps<sup>(1)</sup>, Fabian Demeure<sup>(2)</sup>, Ann Mertens<sup>(3)</sup>, Ann Verhaegen<sup>(4)</sup>, Michel Langlois<sup>(5)</sup>, Caroline Wallemacq<sup>(6)</sup>, Ernst Rietzschel<sup>(7)</sup> au nom du *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*

Some novelties in the 2021 recommendations for the management of dyslipidemia in cardiovascular prevention

In terms of treatment decision-making for dyslipidemia, the new 2021 European recommendations for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases provide some nuances compared to the previous 2019 recommendations. These nuances notably concern the use of a new primary prevention risk assessment based on more recent epidemiological data and some changes in risk classification: the SCORE2. Changes include the use of non-HDL cholesterol rather than total cholesterol to estimate the risk, as well as a risk expressed as morbi-mortality rather than mortality alone as previously. Changes in risk thresholds to categorize patients as being at "very high", "high", or "low-to-moderate" risk also better identify younger patients who may benefit from cardiovascular prevention early enough to avoid cardiovascular problems that may occur in their 50s or 60s. Conversely, in elderly patients, the cardiovascular risk classification has been revised upwards so as not to treat these more drug-sensitive patients aggressively. The recommendations are also timely to better define the use of new molecules that have been introduced in Belgium during the year 2022.

#### KEY WORDS

Cholesterol, cardiovascular prevention, cardiovascular disease, guidelines, statins

**En matière de décision thérapeutique pour les dyslipidémies, les nouvelles recommandations européennes 2021 pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) apportent quelques nuances par rapport à celles antérieures de 2019. Ces nuances portent notamment sur l'utilisation d'une nouvelle évaluation du risque en prévention primaire basée sur des données épidémiologiques plus contemporaines et quelques changements dans le classement du risque: le SCORE2. Parmi les changements, l'utilisation du taux de « cholestérol non-HDL » plutôt que le taux de cholestérol total pour estimer le risque ainsi qu'un risque exprimé en morbi-mortalité plutôt que mortalité seule comme préalablement. Des changements de seuils de risque pour catégoriser les patients en risque « très élevé », « élevé » ou « faible à modéré » permettent aussi de mieux identifier les patients jeunes susceptibles de bénéficier d'une prévention cardiovasculaire assez tôt que pour éviter des problèmes cardiovasculaires susceptibles de se produire dans leur cinquantaine ou soixantaine. Inversement chez les patients âgés, le classement du risque cardiovasculaire a été revu à la hausse pour ne pas traiter de manière agressive ces patients plus sensibles aux médicaments. Les recommandations arrivent également à point pour mieux positionner l'utilisation des nouvelles molécules qui sont arrivées en Belgique au cours de cette année 2022.**

### What is already known about this topic?

Cardiovascular diseases are still the leading cause of death in our populations and their prevention is of concern to everyone. However, the individual medical approach consists in identifying the patients most at risk who will require our full attention and, eventually, the prescription of treatments, such as lipid-lowering drugs.

### Que savons-nous à ce propos ?

Les maladies cardiovasculaires continuent de représenter la cause principale de mortalité dans nos populations et leur prévention concernent tout un chacun. Toutefois, l'approche médicale individuelle est d'identifier les patients les plus à risque qui nécessiteront toute notre attention et, éventuellement, la prescription de traitement, tels que les médicaments hypolipémiants.

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

- Several important new nuances have been introduced in the updated 2021 European recommendations to facilitate cardiovascular prevention and better integrate it into our daily practice.
- After screening for conditions that categorize patients as (very) high risk (history of cardiovascular diseases, diabetes, renal insufficiency, familial hypercholesterolemia), the use of the new SCORE2 (or SCORE2OP for patients aged 70 years and older) provides a more accurate estimation of the cardiovascular risk of these patients in primary prevention than the older SCORE or SCORE-Belgium table.
- The new recommendations also bring more common sense to the application of drug therapy, especially in elderly patients, and emphasize the importance of earlier detection and prevention in younger patients at risk of developing cardiovascular problems in their 60s.
- The new lipid-lowering treatments marketed in Belgium also find a place in these updated recommendations.

### Que nous apporte cet article ?

- Les nouvelles recommandations européennes de 2021 ont introduit plusieurs nouvelles nuances importantes pour faciliter la prévention cardiovasculaire et mieux l'intégrer dans notre pratique quotidienne.
- Après avoir passé au crible les conditions qui catégorisent d'emblée les patients en risque (très) élevé (maladies cardiovasculaires dans les antécédents, diabète, insuffisance rénale, hypercholestérolémie familiale), l'utilisation du nouveau SCORE2 (ou SCORE2OP pour les patients de 70 ans et plus) permet une estimation plus correcte du risque cardiovasculaire de ces patients en prévention primaire que l'ancienne table SCORE ou SCORE-Belgique.
- Les nouvelles recommandations apportent également plus de bon sens dans l'application de traitement médicamenteux notamment chez des patients âgés et mettent également l'accent sur l'importance de la détection et la prévention plus précoces chez les patients plus jeunes susceptibles de développer des problèmes cardiovasculaires dans la soixantaine.
- Les nouveaux traitements hypolipémiants mis sur le marché en Belgique trouvent également une place dans ces nouvelles recommandations.

## INTRODUCTION

En 2021, de nouvelles recommandations ont été formulées sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) par un groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Ce document assez long (78 pages) est disponible (1) en version électronique ou sous format de poche ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Nous les avons résumées dans le tableau de la figure 1.

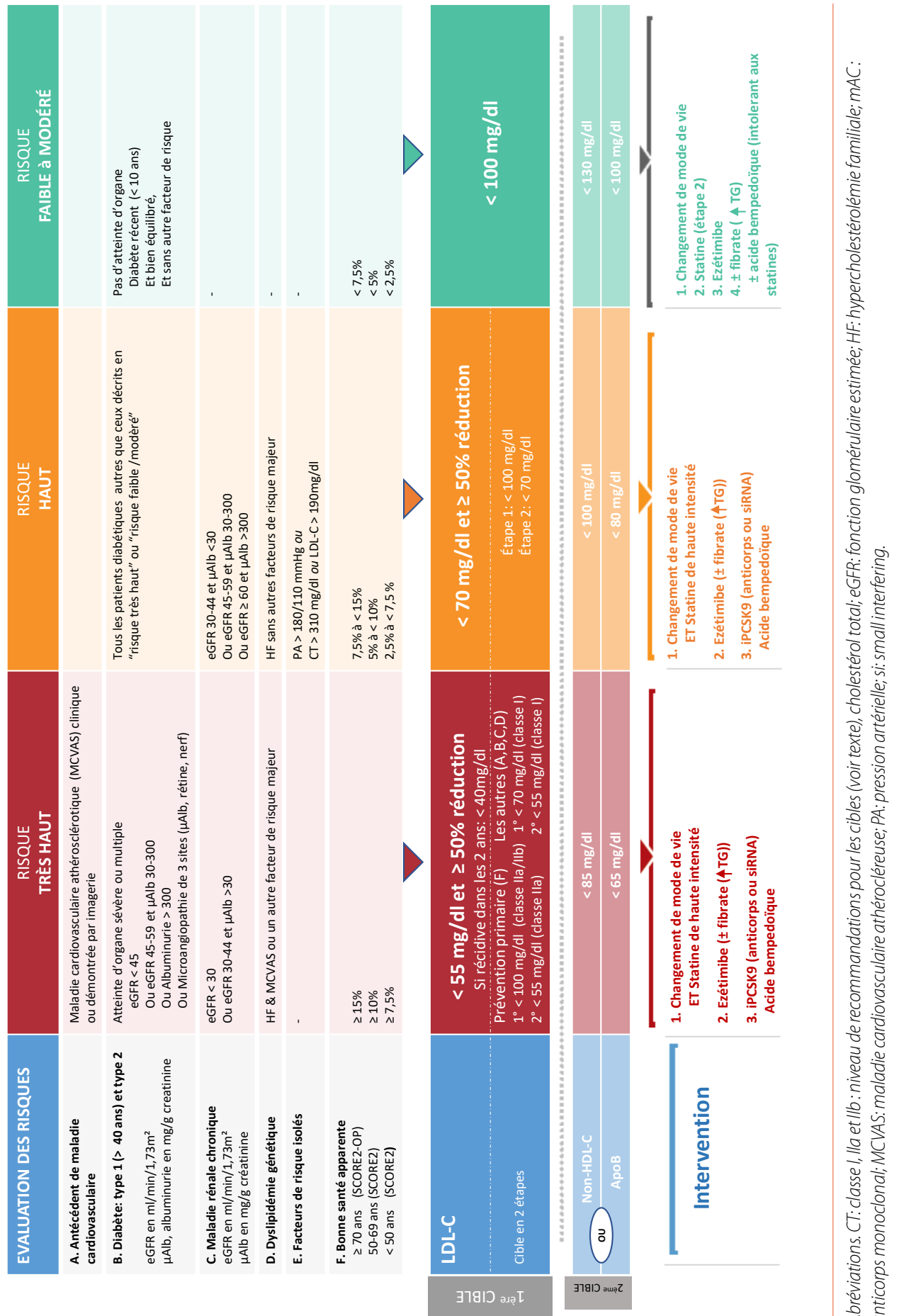
Comme dans les précédentes recommandations, le traitement des dyslipidémies pour la prévention des MCVA reste basé principalement sur une réduction des taux sanguins des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui peut être estimée en mesurant le taux de cholestérol de ces LDL : le taux de cholestérol LDL (LDL-C). Le lien entre LDL et MCVA est en effet clairement considéré comme causal et les nombreuses études d'intervention randomisées et contrôlées ont démontré qu'une réduction de LDL-C s'accompagne d'une prévention des MCVA avec comme

règle de base que chaque réduction additionnelle de 40 mg/dL entraîne une réduction de  $\pm 20\%$  des MCVA (2). Le niveau de réduction à atteindre (taux cible) est toutefois conditionné par la catégorisation du risque : plus élevé est le risque, plus importante doit être la réduction du LDL-C. D'où l'importance de bien estimer le risque de son patient, afin de lui permettre d'atteindre la réduction de LDL-C qui contribuera à réduire son risque cardiovasculaire de manière significative.

Bien que dans l'ensemble, les principes recommandés dans ce nouveau guide pour estimer ce risque restent dans les grandes lignes assez semblables à celles des précédentes recommandations (3) que nous avons résumées en 2020 (4), un certain nombre de points se sont toutefois ajoutés ou modifiés.

Avant d'aborder ces points, rappelons que les recommandations sont affectées d'un classement qui

FIGURE 1. Prise en charge du cholestérol LDL en prévention primaire



Quelques nouveautés dans les recommandations 2021 pour la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

grade leur degré de certitude : celles de classe I sont basées sur des preuves et/ou un consensus sur lesquels tout le monde est d'accord de l'utilité/bénéfice; celles de classe II sont plus controversées et sont divisées en IIa où les preuves et/ou consensus sont en faveur de l'utilité/bénéfice alors qu'en classe IIb, il y a moins de preuves et/ou de consensus ; celles de classe III sont basées sur des preuves et/ou un consensus sur lesquels tout le monde est d'accord de l'absence d'utilité/bénéfice voir d'un effet délétère..

## LES PATIENTS EN PREVENTION PRIMAIRE, LE SCORE2

La table d'estimation du risque cardiovasculaire, telle que la charte belge « SCORE » utilisée précédemment souffrait d'un certain nombre de défauts. Elle était basée sur des données épidémiologiques datant des années 1980 et n'estimait que le risque de mortalité cardiovasculaire. Or l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires a évolué avec notamment une moindre proportion de patients décédant lors d'un événement cardiovasculaire. Cette table avait également pour défaut de classer systématiquement les patients jeunes en classe de « bas risque » malgré parfois la présence de nombreux facteurs de risques, ce qui donnait l'impression qu'il ne fallait pas s'en inquiéter. À l'opposé, les patients âgés de plus de 65 ans présentaient tous un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, ce qui suggérait la nécessité de les traiter tous systématiquement par médicaments hypolipémiants.

Une nouvelle table d'évaluation du risque cardiovasculaire a été mise au point à partir de données épidémiologiques plus récentes (collectées dans de nombreux pays européens, ne comprenant malheureusement aucune donnée belge). Il existe aussi une version électronique ([www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com)). Cette évaluation que l'on appelle SCORE2, présente quelques nouvelles caractéristiques (5) (Figure 2). Pour la Belgique, la table SCORE2 recommandée correspond à celle des pays dits « à bas risque ». Bien qu'un essai de recalibration ait été tenté en tenant compte de nos données nationales, il apparaît que cette recalibration n'apporte que peu de reclassement, si bien qu'il a été décidé de recommander l'utilisation de la table SCORE2 des pays « à bas risque » (5).

Ci-dessous sont décrit quelques-uns des changements qu'apporte cette nouvelle charte SCORE2.

### LE « NON-HDL CHOLESTÉROL » REMPLACE LE « CHOLESTÉROL TOTAL »

L'estimation du risque de MCVA par SCORE2 se fait à partir de la connaissance des facteurs de risque les plus importants que sont le sexe, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle systolique, mais au lieu du taux de « cholestérol total », nous allons maintenant utiliser le taux de « cholestérol non-HDL » (Figure 2).

Le taux de « cholestérol non-HDL » se calcule facilement en soustrayant du taux de cholestérol total le taux de cholestérol HDL (Figure 3). Une fois que l'on a soustrait le taux circulant de cholestérol porté par les particules HDL (particules considérées comme neutres) du cholestérol total, le taux de cholestérol restant est celui porté par toutes les autres fractions lipoprotéiques (liées à l'ApoB) : LDL et d'autres moins connues tels que VLDL, IDL, chylomicron remnants et lipoprotéine(a). Or toutes celles-ci sont justement des particules athérogènes. Ainsi le « cholestérol non-HDL » mesure l'intégralité du cholestérol athérogène circulant dans le sang.

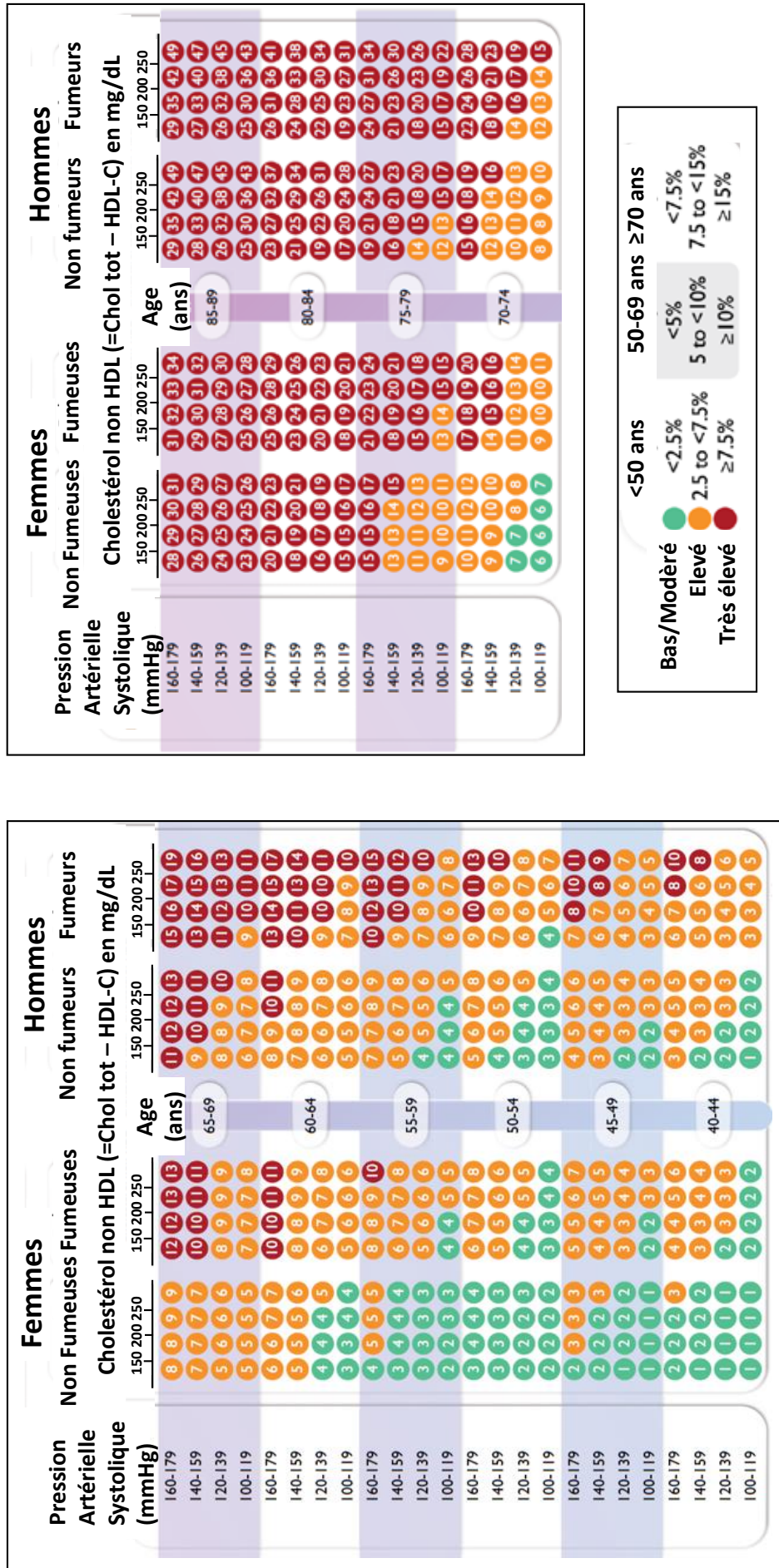
Il est maintenant bien établi que la fraction cholestérol HDL (HDL-C) représente une fraction plutôt neutre sur le plan causal des MCVA. De nombreuses études d'intervention (avec des médicaments tels que ceux de la classe des "trapiqs" qui augmentaient parfois de 100% le taux de HDL-C), n'ont pas montré de bénéfices cardiovasculaires. De même, les études épidémiologiques génétiques ont également confirmé que le fait de porter des variants génétiques qui, depuis la naissance, augmentent le taux de cholestérol HDL, ne réduit pas le risque de développer durant sa vie une maladie cardiovasculaire. Des études récentes tendent même à montrer que des taux extrêmement élevés de HDL-C peuvent être associés à une plus grande mortalité.

Il était donc logique d'utiliser plutôt cette variable « cholestérol non-HDL », intégrant le cholestérol de toutes les particules causales dans le processus d'athérosclérose plutôt que le taux de cholestérol total qui contient par définition la fraction neutre des particules HDL. De plus, ceci nous épargne la nécessité de devoir utiliser des multiples basés sur le taux de cholestérol HDL pour corriger le risque obtenu à partir du cholestérol total, comme c'était nécessaire précédemment.

### RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL, FATAL OU NON FATAL POUR LES DIX PROCHAINES ANNÉES

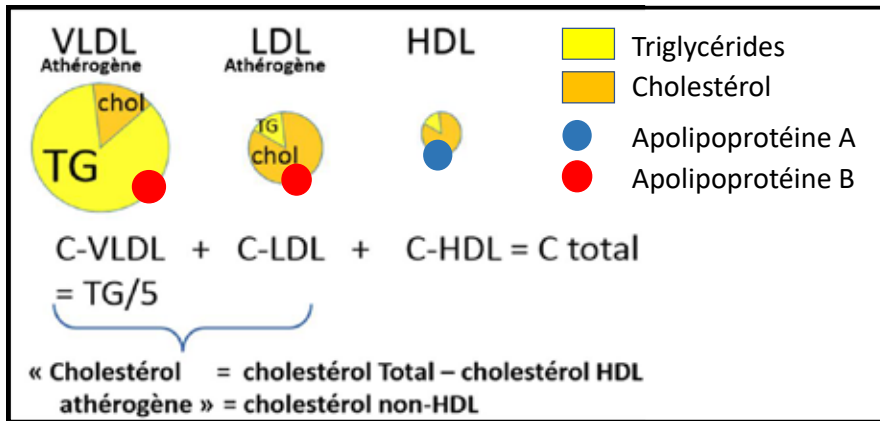
Le nouveau SCORE2 ne reflète plus seulement un pourcentage de risque limité aux événements cardiovasculaires fatals mais évalue maintenant le risque cardiovasculaire global, c'est à dire de faire un événement cardiovasculaire fatal ou non fatal dans les dix prochaines années.

FIGURE 2. Table SCORE 2 et SCORE2-OP pour la Belgique



Ces SCORES estiment le risque à 10 ans d'un premier événement cardiovasculaire (fatal et non-fatal). Ils s'appliquent aux personnes en bonne santé apparente sans athérosclérose établie, ni diabète, ni insuffisance rénale chronique, ni hypercholestérolémie familiale. Le SCORE2 s'applique pour les patients âgés entre 40 et 69 ans, tandis que le SCORE2-OP pour les patients de plus de 70 ans.

FIGURE 3. Notion de cholestérol non-HDL (non-HDL-C)



Ceci inclut donc, par exemple, le risque de souffrir d'un syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde) ou d'un accident vasculaire cérébral, de bénéficier d'une procédure de revascularisation coronarienne ou carotidienne ainsi que de décéder d'une des complications des maladies cardiovasculaires (mort subite, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque, etc.).

### TROIS CATÉGORIES DE RISQUES À CLASSER SELON LE % DE RISQUE SCORE2 ET L'ÂGE

Deux autres changements importants dans la nouvelle évaluation du risque cardiovasculaire sont la classification du risque en 3 catégories plutôt que 4 et la définition de seuils de risque différents selon l'âge du patient (Figure 2).

Les catégories de risques sont actuellement « risque très élevé », « risque élevé » et « risque faible à modéré ». On réunit ainsi le risque « bas » et « modéré » dans une seule classe, en ce sens que l'attitude thérapeutique sera la même pour tous les patients de cette classe (voir plus loin).

Les seuils de risque pour catégoriser les patients sont maintenant dépendant de l'âge. Précédemment, tous les patients étaient classés en risques bas, modéré, élevé ou très élevé selon que le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans basé sur la charte SCORE belge montrait un pourcentage inférieur à 2% (risque bas), entre 2% et 5% (risque modéré), entre 5% et 10% (risque élevé) ou supérieur à 10% (risque très élevé) (Figure 2).

Les nouvelles recommandations proposent de garder ces seuils chez les patients d'âge moyen (50 à 69 ans) : risque « très élevé » à partir de 10%, risque « élevé » entre 5% et 10% et risque « faible à modéré » en dessous de 5%. Par contre, chez les patients âgés ( $\geq 70$  ans), qui étaient auparavant presque tous considérés à risque élevé ou très élevé, les seuils de risques ont été rehaussés :  $\geq 15\%$ ,

7,5 à  $<15\%$  et  $<7,5\%$  respectivement. À l'opposé, chez les patients plus jeunes ( $<50$  ans), qui étaient auparavant presque tous considérés comme à faible risque, le seuil a été abaissé :  $\geq 7,5\%$ , 2,5 à  $<7,5\%$  et  $<2,5\%$  (Figures 1 et 2). Cela permet ainsi d'identifier et de prendre en charge plus intensivement les patients âgés qui se démarquent de manière importante par rapport aux autres du même âge et plus précocement les jeunes patients porteurs de facteurs de risque modifiables qui augmentent fortement leur risque à long terme.

### SCORE2-OP POUR LES PERSONNES PLUS ÂGÉES

La charte SCORE-belge limitait son usage aux personnes de moins de 68 ans, ce qui laissait peu de possibilités pour calculer le risque cardiovasculaire chez des personnes plus âgées. Sur base des récentes données épidémiologiques européennes, une charte pour personnes âgées a été mise au point : SCORE2-OP (« SCORE 2 for Old Person ») (Figure 2). Il est possible maintenant d'estimer le risque cardiovasculaire d'une personne à partir de 70 ans et jusqu'à 90 ans.

### LE RISQUE ÉVALUÉ PAR LE SCORE2 OU PAR L'ANCIENNE CHARTE SONT-ILS COMPARABLES ?

Etant donné que cette nouvelle classification fait intervenir de nombreux nouveaux éléments (nouvelles données épidémiologiques, classification du risque en fonction de l'âge, utilisation de nouvelles variables comme le cholestérol non-HDL), il y aura sans doute chez de nombreux patients une différence de classification du risque avec le nouveau SCORE2 comparé à la précédente charte belge.

Pour estimer l'importance de cette reclassification, nous avons comparé les estimations de risque cardiovasculaire

selon l'ancienne charte et la nouvelle dans différentes cohortes de patients.

Dans une première étude chez des patients en consultation de cardiologie (6), il s'avère que plus de la moitié des patients changent de catégories de risque entre la table SCORE-Belgique et le table SCORE2, majoritairement passant d'une catégorie de risque faible à modéré à risque élevé. Dans une autre étude (7) portant sur 2720 femmes et 3053 hommes présentant une circonférence abdominale élevée ( $\geq 80$  cm chez les femmes,  $\geq 94$  cm chez les hommes ; un des indices de la présence d'un syndrome métabolique), 27% des 2177 femmes et 48% des 1747 hommes ayant un risque modéré selon l'ancienne table SCORE-Belgique devenait à risque élevé selon SCORE2.

il apparaît donc important de réévaluer le risque cardiovasculaire chez nos patients en se basant sur la nouvelle charte SCORE2 afin de corriger la prise en charge thérapeutique.

#### NUANCER LE RISQUE SCORE2 AVEC D'AUTRES FACTEURS

Dans les directives ESC de 2021, il est également recommandé de tenir compte d'autres facteurs qui ne sont pas inclus dans le modèle (le tableau 1 montre de tels

facteurs), mais qui peuvent nuancer l'évaluation du risque cardiovasculaire global. D'autres paramètres lipidiques tels que les triglycérides (TG) et la Lipoprotéine(a) [Lp(a)] influencent aussi ce risque global. Il est également recommandé de rechercher la présence d'athérosclérose subclinique chez les personnes se situant à la frontière de catégories de risque à l'aide d'un score calcique coronaire et/ou d'une échographie carotidienne à la recherche de plaque athérosclérotique ; ce résultat peut entraîner un reclassement du risque vers une catégorie de risque plus faible, plus élevée ou le maintien dans la catégorie de risque selon les résultats et donc avec des conséquences sur la prévention.

Aucun autre examen paraclinique n'est recommandé compte-tenu de leur faible valeur additionnelle sur la prédiction du risque ou lié aux données conflictuelles dans la littérature, comprenant et de manière non exhaustive, l'échocardiographie, l'électrocardiogramme d'effort, le complexe intima-média, le scanner coronaire (hors score calcique coronaire), l'index bras-cheville ou la rigidité artérielle (Tableau 1).

**TABLEAU 1. Facteurs de risque supplémentaires à tenir compte pour nuancer le risque cardiovasculaire calculé sur base de SCORE2 ou SCORE2-OP**

Facteurs de risque supplémentaires	Multiplicateurs que l'on peut utiliser pour nuancer le risque estimé par SCORE2(-OP)
Stress psycho-social	X1.2 à x2
Ethnicité : Asie du Sud	X1.3 pour indien et bangladais et x1.7 pakistanais
Autres pays d'Asie	X1.1
Caraïbe noirs	X0.85
Africains noirs et chinois	X0.7
Précarité sociale	X1.76
BPCO	X2 à x3
Polyarthrite rhumatoïde	X1.5
Maladies inflammatoires intestinales (IBD)	X1.2
Psoriasis ou spondylarthrite ankylosante	(majoré mais sans facteur applicable)
VIH	Dépendant de la charge virale (jusqu'à x2)
Migraines (surtout avec aura)	X2 pour AVC et x1.5 pour maladie coronaire
Syndrome d'apnées du sommeil	(majoré mais sans facteur applicable)
Maladie mentale	(majoré mais sans facteur applicable)
Stéato-hépatite non alcoolique	Multipl. facteurs de risque à rechercher

*Certains de ces facteurs de risques sont associés à un multiplicateur, par lequel on peut multiplier le score estimé.*

Prix publics (90 comprimés)

Atozet® 10mg 44,28 €

Atozet® 20mg 53,95 €

Atozet® 40mg 53,95 €

Atozet® 80mg 53,95 €

Produit sur prescription.



**Atozet**<sup>®</sup>  
(ézétimibe/atorvastatine, Organon)

MAINTENANT EN CATÉGORIE\*



- » Remboursement simplifié
- » Plus besoin d'attestation
- » L'original bon marché<sup>1</sup>

\* Réclassé en catégorie B (hypocholestérolémiant prescrit)  
à partir du 10/10/2019  
1. <https://www.fda.gov/oc/2019/09/10/atozet>

# NOUVEAU

## Remboursement simplifié en B

**Atozet**<sup>®</sup>  
(ézétimibe/atorvastatine, Organon)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** ATOZET<sup>®</sup> 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronaire aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFFh)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFFh. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronaire aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie d'ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie d'ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 4) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie d'ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Co-administration avec d'autres médicaments** L'administration d'ATOZET se fera soit  $\geq$  2 heures avant ou  $\geq$  4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C (elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec ATOZET, la dose d'ATOZET ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). ATOZET est contre-indiqué chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi d'ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ATOZET (ou lors de la co-administration d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ATOZET ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine sont listés dans le tableau 3. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes

d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq$  1/10), fréquent ( $\geq$  1/100, < 1/10), peu fréquent ( $\geq$  1/1 000, < 1/100), rare ( $\geq$  1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Tableau 3 Effets indésirables : Classe de système d'organes/ Fréquence/ Effet indésirable. **Infections et infestations** : Peu fréquent : grippe; Fréquence indéterminée : rhinopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Fréquence indéterminée : thrombopénie. **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquence indéterminée : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Affections psychiatriques** : Peu fréquent : dépression, insomnie, troubles du sommeil; Fréquence indéterminée : cauchemars. **Affections du système nerveux** : Peu fréquent : étourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies; Fréquence indéterminée : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Fréquence indéterminée : acouphènes, perte d'audition. **Affections cardiaques** : Peu fréquent : bradycardie sinusale. **Affections vasculaires** : Peu fréquent : bouffées vasomotrices; Fréquence indéterminée : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Peu fréquent : dyspnée; Fréquence indéterminée : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : diarrhée; Peu fréquent : gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique; Fréquence indéterminée : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires** : Fréquence indéterminée : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : acné, urticaire; Fréquence indéterminée : alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Fréquent : myalgies; Peu fréquent : arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités; Fréquence indéterminée : myopathie/rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, syndrome pseudo-lupique, myopathie nérosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquence indéterminée : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : asthénie, fatigue, malaise, œdème; Fréquence indéterminée : douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. **Investigations** : Peu fréquent : augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids; Fréquence indéterminée : leucocyturie. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq$  3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); diabète de type II; la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq$  5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be), au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Pays-Bas **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** ATOZET 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795; ATOZET 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804; ATOZET 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813; ATOZET 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 10/09/2014, Date de dernier renouvellement: 22/03/2019 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 01/2021. **Mode de délivrance**: sur prescription médicale.

**ORGANON**

Organon Belgium SRL  
Rue du Commerce 31 - 1000 Bruxelles

Veillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.  
©2022 Groupe de sociétés Organon. Tous les droits sont réservés.  
BE ATO 110077. Date of last revision: 02/2023



## QUI SONT LES PATIENTS À RISQUE CARDIOVASCULAIRE ÉLEVÉ OU TRÈS ÉLEVÉ ?

Outre les patients qui présentent un risque SCORE2 élevé ou très élevé, il y a bien sûr les patients identifiables par leur histoire clinique souffrant d'une maladie particulière (Figure 1). Voyons ci-dessous quelques remarques sur certaines de ces catégories

### HISTOIRE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES OU IMAGERIE INQUIÉTANTE

L'existence d'une MCVA établie (cliniquement ou sans équivoque en imagerie) doit catégoriser le patient comme « très haut risque » cardiovasculaire en l'absence d'une prise en charge des facteurs de risque. Une MCVA clinique est considérée en cas d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, revascularisation artérielle (coronaire ou périphérique), AVC/AIT, anévrisme aortique et maladie artérielle périphérique. En l'absence d'une maladie symptomatique, la présence d'une sténose significative ( $\geq 50\%$ ) en coronarographie, scanner coronaire ou échodoppler carotidien est également à considérer comme une MCVA et classe donc le patient comme « très haut risque ».

Pour ces patients, une approche en 2 étapes est proposée (Figure 1). Lors de la première étape, outre l'arrêt du tabac et la nécessité de cibler une pression artérielle systolique  $< 160$  mmHg (identique à la prévention primaire), une cible de LDL  $< 70$  mg/dL et une baisse de 50% par rapport au LDL avant traitement sont fortement recommandées (Classe I). Ensuite, le passage à l'étape 2 est mandaté ou doit être évaluée (Classe I) l'intensification du traitement pour atteindre la cible de LDL  $< 55$  mg/dL comme déjà décrit en 2019 et ce en évaluant la fragilité/les comorbidités et en discutant des préférences du patient.

L'utilisation d'outils pour évaluer le risque résiduel est proposé comme le score de risque SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*) ou le modèle de risque EUROASPIRE (disponible sur le site de l'ESC). Si le risque résiduel reste élevé, l'utilisation de nouvelles thérapies dont le bénéfice est moins prouvé peut être proposé, comme la bithérapie anti-agrégant, l'icosapenthyll ethyl (VASCEPA® Amarin – non commercialisé actuellement en Belgique) ou la colchicine.

### DIABÈTE

La classification antérieure qui intégrait la présence ou non d'atteinte d'organe cible et de nombreux chiffres à propos de l'âge d'apparition du diabète, de la durée du diabète et du nombre de facteurs concomitants de risque, avait été critiquée parce le support épidémiologique faisait

parfois défaut mais aussi, parce que sa mémorisation était compliquée.

L'estimation du risque cardiovasculaire s'est maintenant considérablement simplifiée (Figure 1). Il suffit de penser à 3 catégories avec les deux extrêmes suivants. D'une part les patients diabétiques qui présentent des lésions d'organes (y compris cardiovasculaires, ainsi que d'autres qui sont bien définies) (Figure 1), sont tous classés dans le risque très élevé. A l'autre extrême, les patients diabétiques bien contrôlés, jeunes, qui ne présentent ni lésion d'organe ni aucun facteur concomitant de risque sont à risque faible à modéré. Entre les deux, sont considérés comme ayant un risque cardiovasculaire élevé, tous les autres patients n'ayant pas d'aussi importantes lésions d'organes que les premiers, mais ayant l'un ou l'autre des trois facteurs de risque considérés comme majeurs dans le diabète : tabagisme, hypertension, adiposité (Figure 1).

### LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES ET AUTRES FACTEURS SÉVÈRES ET ISOLÉS DE RISQUE

ici, peu de changements pour ces patients. Rappelons d'abord que le diagnostic d'une hypercholestérolémie familiale se fait sur base d'une table appelée DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) score (8). Les patients diagnostiqués pour une hypercholestérolémie familiale sont considérés à risque élevé (Figure 1). Le risque s'élève toutefois à la catégorie supérieure de « risque très élevé » s'ils présentent en plus un facteur de risque majeur tel que diabète, hypertension, tabagisme ou obésité ou s'ils ont déjà souffert d'une maladie cardiovasculaire.

On considère également que le risque est élevé lorsque l'on est en présence chez un patient d'un facteur de risque isolé mais fortement élevé comme une pression artérielle  $> 180/110$  mmHg, un taux de cholestérol total  $> 310$  mg/dL ou de LDL-C  $> 190$  mg/dL (Même lorsqu'une hypercholestérolémie familiale ne peut être démontré par le DLCN). Des patients qui présentent une dyslipidémie très sévère associant des taux très élevés de cholestérol et de triglycérides peuvent également faire partie de cette catégorie.

### PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN DEUX ÉTAPES ET NUANCES EN PRÉVENTION PRIMAIRE !

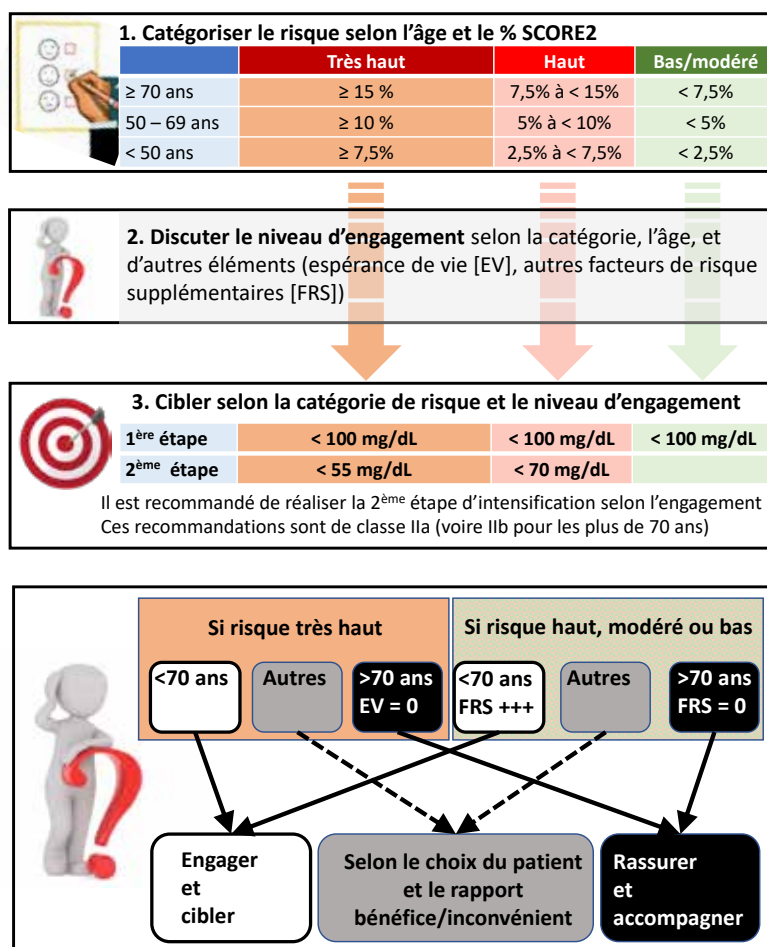
Une fois que le risque cardiovasculaire est établi et que le patient a été classé en risque élevé ou très élevé, on essaiera d'atteindre les cibles thérapeutiques comme celles présentées sur la figure 1. Les nouvelles recommandations ont aussi établi quelques nuances dans l'opportunité d'atteindre ces cibles. Ainsi, elles ont établi une ligne de conduite qui se déroule en deux étapes.

En prévention primaire, la première étape, moins stricte et exigeante, consiste au moins à atteindre la cible de LDL-C < 100 mg/dL quelle que soit la catégorie de risque (Figure 1). Cette recommandation est de classe IIa pour les patients âgés de moins de 70 ans mais n'est que de classe IIb pour ceux de 70 ans et plus. Ceci doit être suivi d'une deuxième étape, selon le profil du patient (fragilité, comorbidités, bénéfices attendus et selon les préférences du patient) avec les cibles publiées en 2019 et basées sur les données scientifiques les plus récentes (< 55 mg/dL chez les patients à risque très élevé et < 70 mg/dL chez les patients à risque élevé). En prévention primaire chez les patients apparemment en bonne santé, la 2<sup>ème</sup> étape sera proposée plus particulièrement pour les patients plus jeunes (âge < 70 ans), qui présentent un risque très élevé ou un risque moindre mais avec d'autres facteurs de risque supplémentaires qui accentuent encore le risque estimé par les paramètres simples de SCORE2 (Figure 4). Cette recommandation est de classe IIa. À l'inverse, il n'est pas recommandé de traiter de manière aussi stricte les patients de plus de 70 ans qui présentent une comorbidité importante avec une espérance de vie raccourcie ou les patients de moins de 70 ans qui ne présentent absolument aucun facteur de risque supplémentaire. Il existe bien

sûr des zones grises où la discussion est de mise avec le patient. Dans tous les cas, ce passage à la 2<sup>e</sup> étape devra prendre aussi en compte le choix du patient et l'estimation du rapport entre le bénéfice de donner un traitement médicamenteux et les inconvénients que cela pourrait entraîner pour le patient (y compris le coût à la société quand il s'agit de molécules coûteuses, par exemple) (Figure 4).

Dans les autres situations cliniques que la prévention primaire, incluant les patients qui souffrent de maladies cardiovasculaires, atteint d'un diabète, d'une hypercholestérolémie familiale ou d'une insuffisance rénale sévère, ces deux étapes existent également mais sont toutes deux avec une recommandation forte (classe I) car, comme dans les précédents guidelines 2019, il est recommandé d'atteindre la cible thérapeutique la plus basse possible dans un délai relativement court. Chez les patients diabétiques ou les patients hypertriglycéridémiques, une cible complémentaire (ou alternative si le taux de cholestérol LDL n'est pas calculable) reste le taux de cholestérol non-HDL (Figure 1) comme le proposaient déjà les recommandations antérieures (4) (Figure 1).

FIGURE 4. PRISE EN CHARGE DU CHOLESTÉROL LDL EN PRÉVENTION PRIMAIRE



## DE QUEL TRAITEMENT DISPOSONS-NOUS ACTUELLEMENT EN BELGIQUE

La première ligne de traitement pour réduire le cholestérol LDL est toujours la prescription d'une statine (Figure 1). On y ajoutera, si les cibles ne sont pas atteintes, en 2<sup>ème</sup> ligne l'ézétimibe. Il existe maintenant des combinaisons fixes qui réunissent en un seul comprimé les 2 molécules (ézétimibe en association avec la simvastatine, l'atorvastatine ou la rosuvastatine) et facilitent l'adhérence (9,10).

Les anticorps anti PCSK9 (evolucumab ou REPATHA<sup>®</sup> d'Amgen et alirocumab ou PRALUENT<sup>®</sup> de Sanofi) ont depuis leur mise sur le marché en 2015, fait la preuve de leur bénéfice cardiovasculaire à travers des études cliniques (11). C'est ainsi que le remboursement qui était d'abord limité aux patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale va bientôt s'étendre également (pour le REPATHA<sup>®</sup> depuis le 1<sup>er</sup> février), en prévention secondaire, aux autres patients souffrant de maladies cardiovasculaires.

Depuis février 2022, nous disposons également de l'acide bempédoïque (NILEMDO<sup>®</sup> de Daiichi Sankyo ou NUSTENDI<sup>®</sup> en association avec l'ézétimibe), un inhibiteur de la synthèse du cholestérol qui agit dans la même chaîne métabolique que les statines et permet d'obtenir une réduction du cholestérol de  $\pm 25\%$  en l'absence de statine et  $\pm 17\%$  en présence de statine (12). La combinaison de ce traitement avec l'ézétimibe permet d'obtenir ensemble une réduction de  $\pm 36\%$ . Ces médicaments sont actuellement remboursés en prévention primaire et secondaire dans les conditions de risque élevé ou très élevé lorsque les cibles de LDL-C des recommandations 2019 ne sont pas atteintes sous traitement maximal toléré par statines et ézétimibe.

Une autre molécule commercialisée en mai 2022 est l'inclisiran (LEQVIO<sup>®</sup> de Novartis Pharma). Il s'agit d'un ARN interférent (*small interfering RNA*) qui limite la synthèse de la protéine PCSK9 au niveau hépatique (13). Cet ARN interférant réduit le taux de LDL-C avec une amplitude proche de celle des anticorps anti-PCSK9. Il est aussi délivré sous forme d'injection sous-cutanée, mais s'administre seulement en une injection tous les 6 mois (par un professionnel de la santé). Ce traitement n'est remboursé qu'en cas d'hypercholestérolémie familiale prouvée par DLCN score ou chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire avérée, dans la mesure où le taux de cholestérol LDL reste supérieur à 100 mg /dL malgré un traitement maximal (ou maximal toléré) par statine et ézétimibe.

Ces nouveaux traitements ont une place en troisième ligne chez les patients qui ne peuvent pas atteindre les cibles de cholestérol LDL (Figure 1). Ainsi donc les patients souffrant de maladie cardiovasculaire dont le taux de cholestérol LDL est supérieur à 100 mg/dL malgré le traitement classique

(statine + ezetimibe aux doses optimales tolérées) peuvent bénéficier à la fois des remboursements du NILEMDO<sup>®</sup> (ou du NUSTENDI<sup>®</sup> s'ils sont déjà sous ézétimibe) et d'un des inhibiteurs du PCSK9 (REPATHA<sup>®</sup> ou LEQVIO<sup>®</sup>). Pour assurer la meilleure stratégie pour atteindre la cible de moins de 55 mg/dL chez ces patients, tout en composant avec les conditions de remboursement de ces médicaments, le mieux est d'introduire d'abord le formulaire de remboursement d'un des inhibiteurs du PCSK9, et ensuite quelques mois plus tard, si le taux de cholestérol LDL reste au dessus de 55 mg/dL, celui du NILEMDO<sup>®</sup> (ou NUSTENDI<sup>®</sup>). Il sera alors possible avec cette polythérapie d'atteindre la cible souhaitée.

## CONCLUSIONS

Étant donné l'importance de l'incidence des maladies cardiovasculaires dans la population, tout le monde est éligible à une prévention des maladies cardiovasculaires. Toutefois, dans la pratique, l'approche médicale individuelle dépendra du risque global de MCVA et du taux de base (non traité) de LDL-C. Les personnes souffrant déjà de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'insuffisance rénale, d'hypercholestérolémie familiale sont catégorisées en risque élevé ou très élevé. Pour les autres, il est recommandé d'estimer le risque cardiovasculaire global (morbi-mortalité) grâce au modèle SCORE2 (ou SCORE2 OP pour les patients de 70 ans et plus). Ces nouveaux outils permettent de mieux estimer le risque cardiovasculaire de ces patients en prévention primaire. Les nouvelles recommandations apportent également de nouvelles nuances et peut-être plus de bon sens dans l'application de traitement médicamenteux notamment chez des patients âgés. Elles mettent l'accent sur l'importance de la détection et la prévention plus précoces de patients plus jeunes susceptibles de développer des problèmes cardiovasculaires dans la soixantaine.

## REMERCIEMENTS

A Madame Katrien Sneyers de la firme Sanofi qui a collaboré de manière très efficace avec Olivier Descamps pour harmoniser le contenu et le graphisme de la figure maîtresse et originale de cet article (Figure 1) afin qu'elle s'accorde au plus juste avec les nouvelles recommandations.

## RÉFÉRENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM *et al.*; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trial. *Lancet.* 2010; 376:1670-1681.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88. 7.
4. Descamps OS, De Sutter J, Mertens A, Wallemacq C, Langlois M, Verhaegen A, Rietzschel . Que retenir des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? *Louvain Med.* 2020;139:396-404.
5. De Backer G, Demeure F, Descamps OS, De Bacquer D. Score2 : la nouvelle table pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2022;141:386-391.
6. Bentakhou E, Demeure F. Correlation between the Belgian SCORE table and the new SCORE2 table. *Acta Cardiologica.* 2022; 77:sup1, 1-20, DOI: 10.1080/00015385.2022.2064122
7. Douhard S, Snel M, Vissers E, Van Gaal L, Brohet C, Scheen A, *et al.* How the new ESC cardiovascular risk chart, SCORE2, identifies additional high risk patients in a population free of cardiovascular disease with large waist circumference. *Acta Clinica Belgica.* 2022;77(sup2):1-74, DOI: 10.1080/17843286.2022.2149807.
8. Descamps OS, Demeure F, Wallemacq C, Mertens A, Verhaegen A, De Sutter J, *et al.* Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille. *Louvain Med.* 2021; 140:451-459.
9. Descamps OS. ATOZET, Nouvelle Combinaison fixe d'atovastatine et d'ezetimibe. *Louvain Med.* 2016; 135 (1): 1-11
10. Wallemacq C, Scheen AJ. Combinaison fixe ezetimibe-rosuvastatin. *Rev Med Liege.* 2020 Apr;75(4):260-264.
11. Descamps OS. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire. *Louvain Med.* 2018; 137 (9): 497-505.
12. Descamps OS, Demeure F, Mertens A, Verhaegen A, Balligand J-L, Langlois M, *et al.* Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé. *Louvain Med.* 2022;141:153-161.
13. Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. Inclisiran (Leqvio®), un puissant agent hypocholestérolémiant inhibant le PCSK9 via une thérapie innovante à base d'ARN interférent. *Rev Med Liege.* 2022 Dec;77(12):745-751. PMID: 36484754

## AFFILIATIONS

1. Département de médecine interne, pôle hospitalier Jolimont, Réseau HELORA, B-7100 Haine Saint-Paul
2. Service de Cardiologie, CHU UCL Namur site Godinne, B-5530 Yvoir
3. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), KU Leuven, B-3000 Leuven
4. Department of endocrinology, diabetology and metabolism, Antwerp University Hospital, B- 2650 Edegem
5. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, B-8000 Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
6. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, B-4000 Liège
7. Department of Cardiology, University Hospital Gent and Gent University, B-9000 Gent

## CORRESPONDANCE

DR. O.S. DESCAMPS  
Pôle hospitalier Jolimont, Réseau HELORA  
Département de médecine interne  
Rue Ferrer 159  
B-7100 Haine Saint-Paul

# La COMBINAISON fait la FORCE

**NOUVEAU**

La seule association rosuvastatine-ézétimibe indiquée  
pour les patients non contrôlés par une statine seule.



Remboursé en

**B**



**SUVEZEN**<sup>™</sup>

Rosuvastatine + Ézétimibe

**40 mg/10 mg**

**20 mg/10 mg**

**10 mg/10 mg**

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Suvezen 10 mg/10 mg comprimés pelliculés Suvezen 20 mg/10 mg comprimés pelliculés Suvezen 40 mg/10 mg comprimés pelliculés

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**  
Suvezen 10 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Suvezen 20 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Suvezen 40 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

**FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé) Suvezen 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 9,1 mm. Suvezen 20 mg/10 mg : comprimé pelliculé jaune à jaune clair, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 9,9 mm. Suvezen 40 mg/10 mg : comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 11,1 mm.

**Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes qui sont : non contrôlés de manière adéquate par une statine seule, contrôlés de manière adéquate par l'administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe aux mêmes doses que dans l'association à doses fixes, mais sous forme de médicaments séparés.

**Posologie et mode d'administration** Posologie Le patient doit suivre un régime hypolipémiant approprié et le poursuivre pendant le traitement par Suvezen. Suvezen n'est pas recommandé comme traitement initial. Lorsque Suvezen est indiqué pour les patients non contrôlés par une statine seule, la dose de Suvezen doit être personnalisée en fonction des taux de lipides cibles et de la réponse du patient.

**Prévention des événements cardiovasculaires** Suvezen est indiqué comme traitement par substitution pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes atteints de maladie cardiaque coronaire (MCC) et ayant des antécédents de syndrome coronaire aigu (SCA), contrôlés de manière adéquate par l'administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe aux mêmes doses que dans l'association à doses fixes, mais sous forme de médicaments séparés.

**Atteinte de la fonction rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère. La dose initiale de rosuvastatine recommandée est de 5 mg chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

**Atteinte de la fonction hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ou grave (score de Child-Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Suvezen est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique active (voir rubrique 4.3).

**Polymorphismes génétiques** Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour engendrer une exposition accrue à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients dont on sait qu'ils présentent ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Suvezen est recommandée.

**Traitement concomitant** La rosuvastatine est un substrat pour diverses protéines transporteuses (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris une rhabdomyolyse) est accru lorsque Suvezen est administré en même temps que certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines transporteuses (par exemple, la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, notamment l'association de ritonavir et atazanavir, lopinavir et/ou tipranavir (voir rubriques 4.4 et 4.5)).

**Affections du système immunitaire** rare réactions d'hypersensibilité, dont angioedème<sup>1</sup> fréquence indéterminée hypersensibilité (notamment rash, urticaire, anaphylaxie et angioedème)  
**Affections endocriniennes** fréquent diabète<sup>1,2</sup> **Troubles du métabolisme et de la nutrition** peu fréquent appétit diminué<sup>2</sup> **Affections psychiatriques** fréquence indéterminée dépression<sup>2,3</sup> **Affections du système nerveux** fréquent céphalées<sup>2,4</sup>, sensation vertigineuse<sup>5</sup> peu fréquent paresthésie<sup>4</sup> très rare polynéuropathie<sup>2</sup>, perte de mémoire<sup>2</sup> fréquence indéterminée neuropathie périphérique<sup>2</sup>, perturbations du sommeil (y compris insomnie et cauchemars)<sup>2</sup>, sensation vertigineuse<sup>5</sup>; paresthésie<sup>5</sup> **Affections vasculaires** peu fréquent bouffée de chaleur<sup>3</sup>, hypertension<sup>3</sup> **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** peu fréquent toux<sup>3</sup> fréquence indéterminée toux<sup>2</sup>, dyspnée<sup>2,3</sup> **Affections gastro-intestinales** fréquent constipation<sup>2</sup>, nausée<sup>2</sup>, douleur abdominale<sup>2,4</sup>, diarrhée<sup>2</sup>, flatulence<sup>2</sup> peu fréquent dyspepsie<sup>2</sup>; reflux gastro-œsophagien<sup>2</sup>; nausée<sup>6</sup>, bouche sèche<sup>6</sup>; gastrite<sup>6</sup> rare pancréatite<sup>6</sup> fréquence indéterminée diarrhée<sup>6</sup>, pancréatite<sup>6</sup>; constipation<sup>6</sup> **Affections hépatobiliaires** rare augmentation des transaminases hépatiques<sup>2</sup> très rare icteré<sup>2</sup>, hépatite<sup>2</sup> fréquence indéterminée hépatite<sup>2</sup>, lithiase biliaire<sup>2</sup>, cholécystite<sup>2</sup> **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** peu fréquent prurit<sup>2,4</sup>, rash<sup>2,4</sup>, urticaire<sup>2,4</sup> fréquence indéterminée syndrome de Stevens-Johnson<sup>2</sup>, érythème polymorphe<sup>2</sup>, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec œsionphylaxie et symptômes systémiques (DRESS)<sup>2</sup> **Affections musculo-squelettiques** fréquent myalgie<sup>2,4</sup> peu fréquent arthralgie<sup>2</sup>; spasmes musculaires<sup>3</sup>; cervicalgie<sup>3</sup>, dorsalgie<sup>3</sup>; faiblesse musculaire<sup>3</sup>; extrémités douloureuses<sup>3</sup> rare myopathie (dont la myosite)<sup>3</sup>, rhabdomyolyse<sup>3</sup>, syndrome de type lupus, déchirure musculaire très rare arthralgie<sup>2</sup> fréquence indéterminée myopathie nécrasante à médiation immunitaire<sup>2</sup>, affections des tendons, parfois compliquées d'une rupture<sup>2</sup>, myalgie<sup>2</sup>; myopathie/rhabdomyolyse<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4) **Affections du rein et des voies urinaires** très rare hématurie<sup>2</sup> **Affections des organes de reproduction et du sein** très rare gynécomastie<sup>2</sup> **Investigations** fréquent ALT et/ou AST augmentées<sup>2</sup> peu fréquent ALT et/ou AST augmentées<sup>3</sup>; CPK sérique augmentée<sup>3</sup>; gamma-glutamyltransférase augmentée<sup>3</sup>; tests hépatiques anormaux<sup>3</sup> **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** fréquent asthénie<sup>2</sup>, fatigue<sup>2</sup> peu fréquent douleur thoracique<sup>3</sup>, douleur<sup>3</sup>, asthénie<sup>1</sup>; œdèmes périphériques<sup>1</sup> fréquence indéterminée œdème<sup>2</sup>, asthénie<sup>1</sup> La fréquence dépend de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq$  5,6 mmol/l, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) – pour la rosuvastatine. <sup>2</sup> Profil des réactions indésirables à la rosuvastatine basé sur les données d'études cliniques et/ou sur la vaste expérience après mise sur le marché. <sup>3</sup> Ezétimibe en monothérapie. <sup>4</sup> Réactions indésirables ont été observées chez des patients traités par ezétimibe (N = 2,396) et à une incidence plus élevée que dans le groupe placebo (N = 1,159). <sup>5</sup> Ezétimibe en administration concomitante à une statine. Des réactions indésirables ont été observées chez des patients traités par ezétimibe administré avec une statine (N = 11 308) et à une incidence plus élevée que pour la statine administrée seule (N = 9,361). <sup>6</sup> Réactions indésirables supplémentaires à l'ézétimibe, signalées après mise sur le marché (avec ou sans statine). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, l'incidence des réactions indésirables à un médicament a tendance à dépendre de la dose. **Effets rénaux** Une protéinurie, détectée au moyen de bandelettes réactives et d'origine essentiellement tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des changements de la protéinurie, de nulle ou trace à ++ ou plus ont été observés chez < 1 % des patients au cours du traitement par 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Un changement mineur (de nulle ou trace à +) a été observé avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. L'examen des données issues des essais cliniques et de l'expérience après mise sur le marché n'a pas mis en évidence, à ce jour, d'association causale entre protéinurie et maladie rénale aiguë ou progressive. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais cliniques montrent que l'incidence en est faible. **Effets sur les muscles squelettiques** Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, myopathies (dont la myosite) et, rarement, des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses  $>$  20 mg. Une augmentation des taux de CK liée à la dose a été observée chez des patients sous rosuvastatine; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CK sont élevés ( $>$  5 x LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4). **Effets hépatiques** Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, une augmentation des taux de transaminases liée à la dose a été observée chez un petit nombre de patients sous rosuvastatine; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Le taux de déclaration de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sérieux et d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation du taux de transaminases hépatiques) est plus élevé à la dose de 40 mg. Les événements indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines : Dysfonction sexuelle Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, particulièrement au cours des traitements au long cours (voir rubrique 4.4). **Valeurs biologiques** Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALT et/ou AST  $\geq$  3 x LSN, consécutives) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais en administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ezétimibe administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités uniquement par une statine. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et sont revenues aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou après la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Au cours des essais cliniques, un taux de CPK  $>$  10 x LSN a été signalé chez 4 des 1 674 (0,2 %) patients traités par ezétimibe seul, par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients du groupe placebo, et chez 1 des 917 (0,1 %) patients recevant ezétimibe et une statine contre 4 patients sur 929 (0,4 %) recevant uniquement une statine. Il n'y a pas eu plus de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe par rapport au groupe témoin correspondant (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Suvezen chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). **Rosuvastatine** Des élévations de la créatine kinase  $>$  10 x LSN et des symptômes musculaires consécutifs à une activité physique ou à une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment au cours d'un essai clinique de 52 semaines chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes. Ezétimibe Dans une étude portant sur des patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n = 138), des élévations des taux d'ALT et/ou d'AST ( $\geq$  3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients du groupe ezétimibe par rapport à 0 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'élévation des CPK ( $\geq$  10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été signalé. Dans une étude séparée portant sur des patients adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations de l'ALT et/ou de l'AST ( $\geq$  3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 3 % (4 patients) des patients traités par ezétimibe/simvastatine par rapport à 2 % (2 patients) dans le groupe traité par simvastatine en monothérapie; ces chiffres étaient respectivement de 2 % (2 patients) et de 0 % pour l'élévation de la CPK ( $\geq$  10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été signalé. Ces essais n'étaient pas adaptés à la comparaison des effets indésirables rares aux médicaments. **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 : **Belgique**: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi Belgium Leonardo Da Vinci/lan 19 B-1831 Diegem **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Suvezen 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539920 Suvezen 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539937 Suvezen 40 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539946 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 3 février 2019 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 01/2023

Code CNK	Spécialité pharmaceutique	Boîtes	Prix pharmacien (€) TVA excl.	Prix public (€) TVA incl.
3944-493	Suvezen® 10mg/10mg	30 comp.	18,51	25,93
3944-485		90 comp.	43,19	53,95
3944-469	Suvezen® 20mg/10mg	30 comp.	18,70	26,14
3944-477		90 comp.	43,19	53,95
3944-451	Suvezen® 40mg/10mg	30 comp.	18,70	26,14
3944-444		90 comp.	43,19	53,95



# La Finérénone : Vers une Meilleure Protection Cardiovasculaire et Rénale dans la Maladie Rénale Chronique Associée au Diabète de Type 2

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul

Finerenone: Towards better cardiovascular and renal protection in chronic kidney disease associated with type 2 diabetes

The kidney is undoubtedly a major target for microvascular damage in diabetes, and approximately half of patients with type 2 diabetes develop chronic kidney disease. The presence of chronic kidney disease increases the risk of death, cardiovascular events, and progression to kidney failure, which may require dialysis or transplantation. For diabetic patients, these complications obviously have a major impact, both on their outcomes and quality of life.

Reimbursed in Belgium since February 1, 2023, finerenone (Kerendia®, Bayer) is a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist that has recently been shown to be effective in preventing cardiovascular events and the progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients. This review summarizes the current state of knowledge and provides clinicians with the necessary tools to prescribe finerenone to patients at high cardiovascular and renal risk, who require holistic and multidisciplinary management.

#### KEY WORDS

Chronic kidney disease, type 2 diabetes, cardiovascular disease, kidney failure, heart failure, pharmacology, finerenone, kidney

**Le rein constitue sans conteste une cible majeure de l'atteinte microvasculaire du diabète, et environ la moitié des patients avec un diabète de type 2 développent une maladie rénale. La présence d'une maladie rénale chronique augmente le risque de décès, de complications cardiovasculaires, et de progression vers l'insuffisance rénale, pouvant nécessiter le recours à la dialyse ou à la transplantation. Pour le patient diabétique, ces complications ont bien entendu un impact majeur sur son devenir et sur sa qualité de vie.**

**Remboursée en Belgique depuis le 1er février 2023, la finérénone (Kerendia®, Bayer) est un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde qui a récemment démontré son efficacité dans la prévention des complications cardiovasculaires et de la progression de la maladie rénale chronique chez les patients avec diabète de type 2.**

**Cette revue résume l'état actuel des connaissances et fournit aux cliniciens les outils nécessaires pour prescrire la finérénone à des patients à haut risque cardiovasculaire et rénal, qui nécessitent une prise en charge holistique et multidisciplinaire.**

#### ABRÉVIATIONS

MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; SRA, système rénine-angiotensine ; SGLT2, cotransporteur sodium-glucose de type 2 ; HR, hazard ratio ; IC 95%, indice de confiance à 95% ; ADA, American Diabetes Association ; KDIGO, Kidney Disease : Improving Global Outcomes

#### MOTS-CLÉS ►

Maladie rénale chronique, diabète de type 2, maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, pharmacologie, finérénone, rein

## MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les maladies rénales chroniques (MRC) constituent un véritable problème de santé publique. Ces maladies sont définies par des anomalies de la structure et/ou de la fonction rénale (e.a. un débit de filtration glomérulaire [DFG] <60 ml/min par 1.73 m<sup>2</sup> et/ou une albuminurie [exprimée en mg/g de créatinine urinaire] >30 mg/g) persistant au moins 3 mois (1). Les MRC affectent 850 millions de personnes dans le monde, et environ une personne sur dix en Europe de l'Ouest. Bien que peu voire pas symptomatiques jusqu'à un stade avancé, les MRC sont associées à de nombreuses complications. Ces maladies constituent un facteur de risque indépendant de mortalité et d'événements cardiovasculaires, d'autant plus important que le DFG est bas et/ou que l'albuminurie est abondante ; sont associées à un vieillissement accéléré ; et comportent un risque de progression vers l'insuffisance rénale, pouvant nécessiter le recours à la dialyse ou à la transplantation. Outre leur importance pour le diagnostic de la MRC, l'estimation du DFG (à partir de la créatinine

sérique et/ou de la cystatine C) et la quantification de l'albuminurie ou de la protéinurie sur un échantillon (toutes deux devant être rapportées à la concentration en créatinine du prélèvement, afin de corriger pour la dilution/concentration des urines) sont importantes pour stadifier la sévérité de la MRC (stades G1 à G5, et A1 à A3) et déterminer le risque de complications (Figure 1).

Le diabète de type 2 constitue la cause principale de MRC, à côté notamment de maladies dysimmunitaires, génétiques et toxiques. Le rein constitue sans conteste une cible majeure de l'atteinte microvasculaire du diabète et environ la moitié des patients avec diabète de type 2 développent une MRC (2). Chez le patient avec diabète de type 2, la présence d'une MRC augmente le risque de décès, de complications cardiovasculaires et d'insuffisance rénale (2). Sur base des données de registre, entre 20 et 50% des patients débutant une technique de suppléance rénale (dialyse ou transplantation) en Europe et aux Etats-Unis ont une MRC associée au diabète, principalement le diabète de type 2.

FIGURE 1. Définition, stadification et pronostic de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire et l'albuminurie

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red: very high risk.

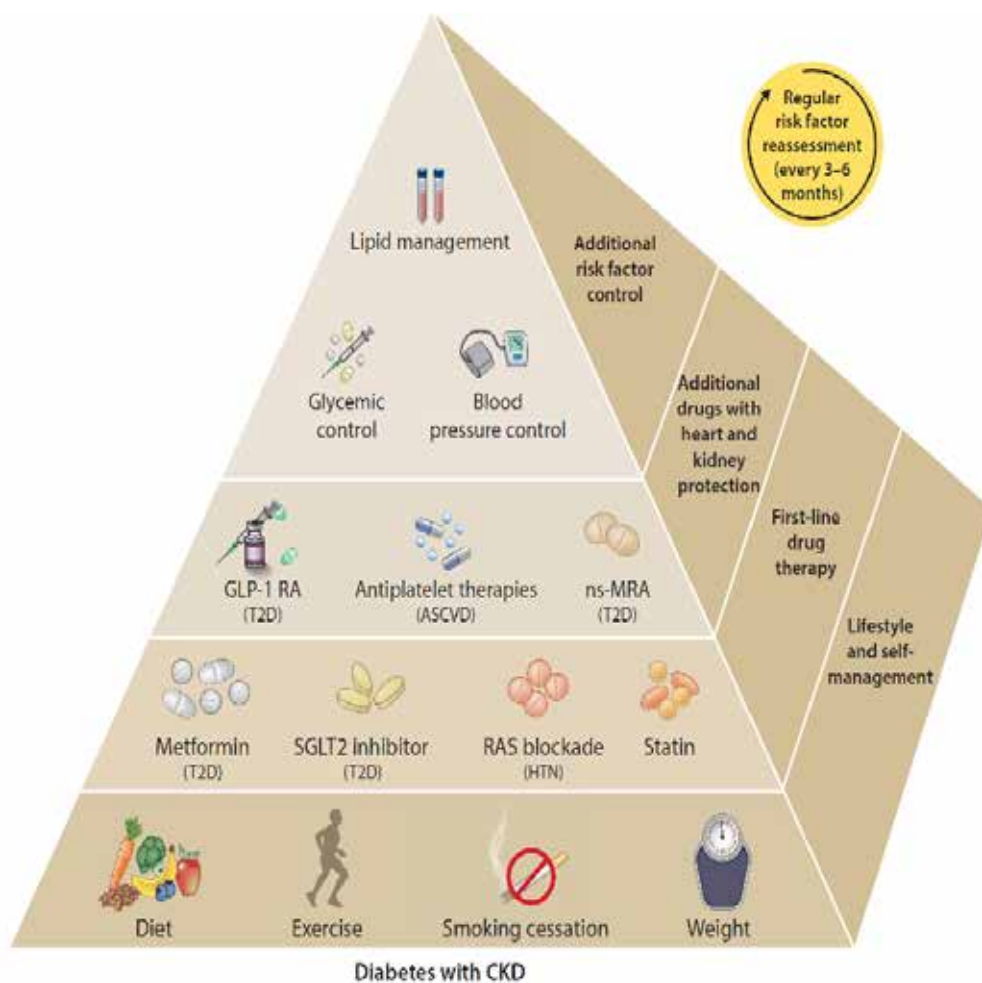
Les maladies rénales chroniques (chronic kidney disease [CKD]) sont définies et stadifiées selon le débit de filtration glomérulaire (glomerular filtration rate [GFR]), stades G1 à G5, et l'albuminurie, stades A1 à A3. Cette stadification permet également une évaluation des risques (mortalité toute cause, mortalité cardiovasculaire, progression vers l'insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë) – selon un gradient allant d'un risque faible (vert) à un très haut risque (rouge). Adapté de la référence (3).



Ralentir le déclin de la fonction rénale et prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires constituent des enjeux cruciaux dans la prise en charge de la MRC associée au diabète. Les recommandations récentes (3,4) encouragent une approche globale incluant des mesures hygiéno-diététiques (exercice physique, régime, contrôle du poids, éviction du tabac) ; le contrôle strict de la glycémie et de la pression artérielle ; la gestion des autres facteurs de risque cardiovasculaires ; et l'utilisation de médicaments cardio- et néphroprotecteurs (Figure 2). Parmi ceux-ci, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les sartans, et plus récemment les inhibiteurs du cotransporteur sodium-

glucose de type 2 (SGLT2), ont largement démontré leur efficacité (5,6). Pris ensemble, inhibiteurs du SRA et inhibiteurs SGLT2 ralentissent efficacement la progression de la MRC et retardent de plusieurs années ou parfois évitent la mise en dialyse (7). Cependant, le risque résiduel, tant cardiovasculaire que rénal, reste important (8) et nécessite de nouvelles stratégies thérapeutiques de cardio- et néphroprotection. C'est dans ce contexte que la finérénone, un antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, a démontré son intérêt et complète, à côté des inhibiteurs du SRA et des inhibiteurs SGLT2, la prise en charge pharmacologique des patients avec MRC et diabète de type 2 (Figure 2).

**FIGURE 2. Approche globale des patients avec maladie rénale chronique et diabète de type 2**



La réduction du risque cardiovasculaire et rénal chez les patients avec maladie rénale chronique (chronic kidney disease [CKD] en anglais) et diabète de type 2 (T2D) combine mesures hygiéno-diététiques, prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et traitements pharmacologiques. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (renin angiotensin system [RAS] en anglais), les inhibiteurs SGLT2 et la finérénone, un antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde (non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist [ns-MRA]) sont les trois classes de médicaments ayant démontré un bénéfice cardio et néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2. Adapté de la référence (3).

## LES ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR MINÉRALOCORTICOÏDE

Membre d'une famille de récepteurs nucléaires, le récepteur minéralocorticoïde est exprimé dans le cœur, les reins, le système vasculaire, les fibroblastes et les cellules immunitaires. Cible de l'aldostérone, le rôle physiologique principal de ce récepteur est de maintenir la balance hydrosodée et électrolytique, ainsi que la stabilité hémodynamique de l'organisme.

Tant dans les modèles expérimentaux de MRC que chez les patients avec MRC et diabète de type 2, il existe une activation excessive du récepteur minéralocorticoïde. Cette activation contribue à l'inflammation, la fibrose, au développement de lésions irréversibles et à une dysfonction des organes cibles, en particulier le cœur et les reins (9). Le développement d'inhibiteurs pharmacologiques du récepteur minéralocorticoïde constitue donc une piste intéressante pour bloquer localement la réponse inflammatoire et pro-fibrotique et, par conséquent, conférer une meilleure protection cardio-rénale.

Avant le développement de la finérénone, deux antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde avaient démontré leur bénéfice et étaient utilisés en pratique clinique. Le premier fut la spironolactone, découverte en 1957, et initialement approuvée pour le traitement des états œdémateux, de l'hyperaldostéronisme primaire et de l'hypertension artérielle. Le second fut l'éplérénone, développée en 1987, plus sélective que la spironolactone. De larges essais randomisés contrôlés conduits dans les années 1990 ont démontré le bénéfice de ces molécules pour la réduction du risque de décès et de complications cardiovasculaires chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, contribuant à faire de ces molécules un des piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque (10). Malheureusement, des études de population en vie réelle ont rapidement montré que ces molécules étaient associées à un risque accru d'hyperkaliémie et de décès par hyperkaliémie (11), limitant leur utilisation large, en particulier chez les patients les plus à risque, atteints de MRC modérée à sévère. En outre, le bénéfice de la spironolactone et de l'éplérénone sur le devenir rénal et cardiovasculaire en dehors de l'insuffisance cardiaque est moins net. Une méta-analyse récente, incluant 44 études et 5745 participants avec une MRC protéinurique, suggère que l'addition d'un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde à un inhibiteur du SRA est associée à une réduction de la protéinurie et à un meilleur contrôle de la pression artérielle (faible degré d'évidence) tandis qu'elle augmente significativement le risque d'hyperkaliémie (x 2.2), d'insuffisance rénale aiguë (x 2.0) et de gynécomastie

(x 5.1) (12). Ces études n'avaient en outre pas la puissance suffisante pour démontrer un bénéfice éventuel sur la mortalité, le risque d'événements cardiovasculaires ou la progression de la MRC. Sur base de ces données, le rapport bénéfice/risque des antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde chez les patients avec MRC reste incertain.

C'est dans ce contexte que la finérénone, un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, a été développée afin de permettre une meilleure protection cardio-rénale tout en réduisant le risque d'effets secondaires observés avec la spironolactone et l'éplérénone.

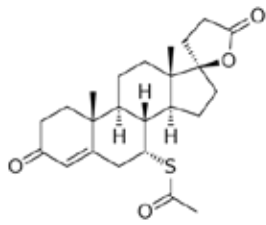
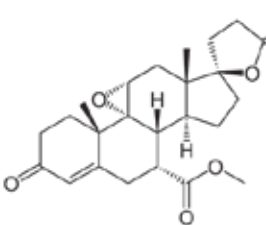
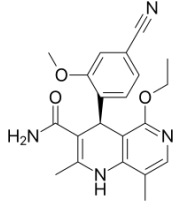
### MÉCANISMES D'ACTION DE LA FINÉRÉNONE, ETUDES PRÉ-CLINIQUES ET ÉTUDES DE PHASE 2

Comparativement à la spironolactone et à l'éplérénone, la finérénone a une structure non-stéroïdienne ; elle est aussi puissante et plus sélective, n'entraînant pas de gynécomastie ; elle a une demi-vie plasmatique plus courte (2-3 heures chez le sujet sain) et n'a pas de métabolites actifs ; enfin, sa distribution tissulaire est identique dans le cœur et dans le rein, limitant le risque d'hyperkaliémie (Tableau 1) (9). La finérénone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4 et ses métabolites sont excrétés dans les urines (80%) et les selles (20%). Ces caractéristiques pharmacologiques suggèrent que la finérénone pourrait constituer une nouvelle opportunité de modulation pharmacologique du récepteur minéralocorticoïde, à la fois efficace et bien tolérée, en particulier chez les patients avec MRC. En dépit de sa métabolisation par le CYP3A4, la finérénone n'a pas d'impact clinique significatif sur les autres substrats de ce cytochrome (13).

Dans des modèles expérimentaux de MRC et de fibrose cardiaque, la finérénone freine l'expression de gènes pro-inflammatoires et pro-fibrotiques, et réduit l'albuminurie, le développement de lésions rénales et l'hypertrophie ventriculaire. Ces effets sont indépendants de la pression artérielle et accompagnés d'un impact minime sur la kaliémie.

Sur base de ces données expérimentales, un programme d'études cliniques de phase 2 a testé la sécurité et l'efficacité de la finérénone chez plus de 2000 patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, MRC et/ou diabète de type 2. Il s'agit des études ARTS (MR Antagonist Tolerability Study), ARTS-HF (ARTS-Heart Failure), et ARTS-DN (ARTS-Diabetic Nephropathy) (14-16). Globalement, ces études de phase 2 ont montré une excellente tolérance de la finérénone, avec moins d'incidence d'hyperkaliémie et moins d'épisodes

TABLEAU 1. Comparaison des caractéristiques des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde

	Spironolactone	Eplérénone	Finérénone
			
Structure	Stéroïdien	Stéroïdien	Non-stéroïdien
Puissance	■■■	■	■■■
Sélectivité	■	■■	■■■
Distribution tissulaire	Rein > Cœur	Rein > Cœur	Rein = Cœur
Métabolites actifs	■■■	□	□
Demi-vie	Longue	4-6 h	2-3 h
Effets secondaires sexuels	■■	■	□

■ à ■■■ Présent, □ Absent. Adapté de la référence (9)

d'insuffisance rénale aiguë par rapport à la spironolactone. Dans une analyse exploratoire de l'essai ARTS-HF, la finérénone réduisait significativement un critère composite incluant mortalité de toute cause, hospitalisations pour événement cardiovasculaire, ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, après une période de seulement 90 jours. Dans ARTS-DN, comparativement au placebo, la finérénone réduisait significativement l'albuminurie à 90 jours (-21 à -38%), de manière dose-dépendante. Le profil bénéfice/risque très favorable de la finérénone offrait donc un rationnel solide pour le développement de grands essais cliniques testant l'efficacité de la finérénone sur des critères durs comme la progression de la MRC et le devenir cardiovasculaire.

## LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3

Le programme de phase 3, nommé FIDELITY, comporte deux essais randomisés contrôlés contre placebo, FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, évaluant respectivement le bénéfice potentiel de la finérénone sur le devenir rénal et cardiovasculaire chez les patients avec diabète de type 2 et MRC (Tableau 2) (17,18). Dans les deux études, les patients étaient déjà sous doses maximales d'inhibiteur du SRA, n'avaient pas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et leur kaliémie initiale devait être inférieure ou égale à 4.8 mmol/l.

Dans l'essai FIDELIO (*Flnerenone in reducing kiDnEy Failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease*), les auteurs ont étudié l'effet de la finérénone sur un composite rénal comprenant la progression vers l'insuffisance rénale, une perte de DFG de  $\geq 40\%$ , ou un décès de cause rénale (Tableau 2) (17). L'étude a inclus 5734 adultes avec diabète de type 2, et un DFG entre 25 et 60 ml/min avec une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et

une rétinopathie diabétique, ou un DFG entre 25 et 75 ml/min et une albuminurie de 300-5000 mg/g. L'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans, le DFG initial de 44 ml/min, et l'albuminurie médiane de 852 mg/g. Après un suivi médian de 2.6 ans, la survenue du critère d'évaluation primaire était réduite de 18% chez les patients recevant la finérénone par rapport au placebo (hazard ratio [HR] 0.82, intervalle de confiance à 95% [IC 95%] 0.73-0.93). Le nombre d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes, en ce compris les épisodes d'insuffisance rénale aiguë, et l'effet de la finérénone sur la pression artérielle était minime. Les patients versés dans le groupe finérénone ont toutefois présenté une élévation un peu plus importante de la kaliémie (+0.23 mmol/l) et une fréquence accrue d'hyperkaliémie nécessitant l'arrêt définitif du médicament par rapport au groupe placebo (2.3% vs. 0.9%).

L'étude FIGARO (*Flnerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease*) a quant à elle évalué l'effet de la finérénone sur un composite cardiovasculaire incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus myocardique ou l'accident vasculaire cérébral non-fatal, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (Tableau 2) (18). FIGARO a inclus 7437 patients avec un diabète de type 2 et une MRC moins avancée que l'essai FIDELIO, avec un DFG entre 25 et 90 ml/min, une albuminurie de 30-300 mg/g, ou un DFG  $\geq 60$  ml/min et une albuminurie entre 300 et 5000 mg/g. L'âge moyen était de 64 ans, le DFG moyen de 68 ml/min et l'albuminurie médiane de 308 mg/g. Après un suivi médian de 3.4 ans, les patients recevant la finérénone ont présenté une réduction significative du composite cardiovasculaire par rapport au groupe placebo (HR 0.87, IC 95% 0.76-0.98). L'incidence d'arrêt définitif du traitement pour cause d'hyperkaliémie était de 1.2% et 0.4% dans les groupes finérénone et placebo respectivement

**TABLEAU 2. Essais cliniques de phase 3 : les études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, rassemblées dans le programme FIDELITY**

	<b>FIDELIO-DKD</b>	<b>FIGARO-DKD</b>	<b>FIDELITY</b>
Critères d'inclusion communs	Patients adultes, diabète de type 2, MRC, DFG >25 ml/min, kaliémie ≤4.8 mmol/l, dose maximale d'inhibiteur SRA, absence d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite		
Critères d'inclusion spécifiques (DFG en ml/min par 1.73m <sup>2</sup> , albuminurie en mg/g créatinine)	DFG 25-60 et albuminurie 30-300 et rétinopathie diabétique  ou  DFG 25-75 et albuminurie 300-5000	DFG 25-90 et albuminurie 30-300  ou  DFG ≥60 et albuminurie 300-5000	DFG 25-60 et albuminurie 30-300 et rétinopathie diabétique  ou  DFG 25-75 et albuminurie 300-5000
Nombre de participants	5734	7437	13171
Age, moyen (±DS)	66 (±9)	64 (±10)	65 (±10)
DFGe, moyen (±DS)	44 (±13)	68 (±22)	58 (±22)
Albuminurie, médiane (IQR)	852 (446-1634)	308 (108-740)	515 (198-1147)
Critère d'évaluation primaire	Composite rénal : insuffisance rénale, diminution de ≥40% du DFG, ou décès de cause rénale	Composite cardiovasculaire : décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal, hospitalisation pour décompensation cardiaque	Composite cardiovasculaire : décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal, hospitalisation pour décompensation cardiaque  Composite rénal : insuffisance rénale, diminution de ≥57% du DFG, ou décès de cause rénale
HR (IC 95%)	0.82 (0.73-0.93)	0.87 (0.76-0.98)	Composite cardiovasculaire : 0.86 (0.78-0.95)  Composite rénal : 0.77 (0.67-0.88)
Tolérance	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 2.3% dans le groupe finérénone vs. 0.9% dans le groupe placebo	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 1.2% dans le groupe finérénone vs. 0.4% dans le groupe placebo	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 1.7% dans le groupe finérénone vs. 0.6% dans le groupe placebo

DFG, débit de filtration glomérulaire; DS, déviation standard ; IQR, interquartile range ; HR, hazard ratio ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; AVC, accident vasculaire cérébral.

Au total, ce sont donc plus de 13,000 patients diabétiques de type 2 avec un spectre large de MRC qui ont été inclus dans le programme FIDELITY (*Finerenone in CKD and Type 2 Diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis*) (Tableau 2) (19). L'analyse combinée des deux études de phase 3 a confirmé, chez 13,026 patients avec MRC et diabète de type 2 suivis pendant une médiane de 3.0 ans, une réduction significative des événements cardiovasculaires (HR 0.86, IC 95% 0.78-0.95) et rénaux (HR 0.77, IC 95% 0.67-0.88). Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression vers l'insuffisance rénale étaient réduites de 22% et 20%, respectivement. L'incidence d'hyperkaliémie imposant l'arrêt définitif du traitement était de 1.7% dans le groupe finérénone et de 0.6% dans le groupe placebo ; aucun décès secondaire à une hyperkaliémie n'a été observé. La survenue d'une gynécomastie était rarissime et similaire

dans les groupes finérénone (0.1%) et placebo (0.2%). Dans une analyse pré-spécifiée du programme FIDELITY, la prise de finérénone était associée à une réduction significative du risque de décès de toute cause (-18%), de décès de cause cardiovasculaire (-18%) et de mort subite (-25%) par rapport au placebo (20). Cet effet sur la réduction de mortalité était observé à tous les stades de la MRC. De manière intéressante, la prise de finérénone était également associée à une protection contre la survenue d'une pneumonie et de complications dues au COVID-19 (réduction des risques de ~30%) (21). Les mécanismes contribuant à cette protection respiratoire ne sont pas clairs, et pourraient impliquer une modulation de la réponse inflammatoire et pro-fibrotique, ou une modulation de l'expression d'ACE2, le récepteur au SARS-CoV-2, dans les poumons (21).

## EN PRATIQUE

L'American Diabetes Association (ADA) et *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) ont récemment publié des recommandations conjointes concernant la prise en charge des patients porteurs d'une MRC associée à un diabète de type 2 (3,4). Une approche holistique (Figure 2) est encouragée avec pour objectif de réduire les complications cardiovasculaires et rénales. La première ligne de cette approche intégrée inclut les mesures hygiéno-diététiques, l'utilisation de la metformine (si le DFG est >30 ml/min), un inhibiteur du SRA, et un inhibiteur SGLT2 (si le DFG est ≥20 ml/min). Sur base des essais cliniques, la finérénone est recommandée en seconde ligne, en cas d'albuminurie persistante (>30 mg/g) malgré ce traitement, pourvu que le DFG soit ≥25 ml/min et la kaliémie ≤4.8 mmol/l. Les autres recommandations incluent bien entendu un contrôle glycémique, tensionnel et lipidique adéquat et, lorsqu'il est indiqué, un traitement antiagrégant plaquettaire. La finérénone (Kerendia®, Bayer) est remboursée en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> février 2023 chez les patients adultes avec diabète de type 2 et MRC protéinurique, traités depuis au moins 4 semaines par un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée. Le détail des critères d'éligibilité au remboursement (DFG et albuminurie) est repris dans le Tableau 3. Chez les patients avec un DFG <60 ml/min, les seuls à bénéficier du remboursement, la posologie initiale est de 10 mg par jour. Le médicament ne doit pas être initié chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique (classe *New York Heart Association* II à IV), traités par un autre antagoniste du récepteur minéralocorticoïde ou un inhibiteur puissant du CYP3A4, ou

en cas de kaliémie >4.8 mmol/L. Un contrôle de la kaliémie est recommandé endéans les 4 semaines après l'initiation, et la posologie pourra être majorée à 20 mg par jour (dose cible) si la kaliémie reste ≤4.8 mmol/L (Tableau 3). Si, au cours du suivi, la kaliémie dépasse 5.5 mmol/L ou si le DFG diminue sous 15 ml/min, la finérénone doit être interrompue, au moins temporairement. Il est probablement raisonnable, à ce stade, de recommander une interruption temporaire de la finérénone en cas d'événement intercurrent associé à un risque de déshydratation et d'hyperkaliémie (par ex. gastroentérite, fièvre avec transpirations profuses, intervention chirurgicale).

Dans la pratique, une attention particulière doit être apportée au risque d'hyperkaliémie. En effet, si la survenue d'une hyperkaliémie significative était relativement rare dans les études de phase 3, il convient de souligner qu'une kaliémie initiale ≤4.8 mmol/l était un prérequis à l'inclusion, et que 8,617 (~30%) des 29,604 patients évalués pour inclusion dans le programme FIDELITY ont été exclus en raison d'une kaliémie initiale trop élevée lors du *screening* ou de la visite de *run-in*, excluant *de facto* les patients les plus à risque de développer une hyperkaliémie sévère sous finérénone. En outre, un suivi strict de la kaliémie était organisé dans le cadre de l'étude, 1 mois et 4 mois après le début du traitement, puis tous les 4 mois, ainsi qu'en cas de modification du traitement. En situation de vie réelle, un suivi aussi systématique de la kaliémie n'est pas simple et le risque d'hyperkaliémie est probablement plus important que dans le cadre d'essais cliniques. L'étude prospective observationnelle FINE-REAL (NCT05348733), incluant 5,500 patients dans 22 pays, évaluera l'innocuité de la finérénone et les modalités de prescription en vie réelle (22).

**TABEAU 3. Critères de remboursement et modalités de suivi chez les patients traités par finérénone (Kérendia®)**

<b>Critères de remboursement de la finérénone (Kérendia®) en Belgique</b>
<p><b>Critères d'éligibilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes avec diabète de type 2 et MRC, définie par               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Soit un DFG de 25-60 ml/min par 1.73 m<sup>2</sup> avec une albuminurie de 300-5000 mg/g</li> <li>○ Soit un DFG de 25-60 ml/min par 1.73 m<sup>2</sup> avec une albuminurie de 30-300 mg/g et un antécédent de rétinopathie diabétique</li> </ul> </li> <li>• ET traités depuis au moins 4 semaines par un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique (classe <i>New York Heart Association</i> II à IV)</li> <li>• Prise d'un autre antagoniste du récepteur minéralocorticoïde</li> <li>• Kaliémie de base &gt;4.8 mmol/L</li> </ul>
<p><b>Modalités d'initiation, de suivi et d'adaptation posologique de la finérénone (Kérendia®)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiation à la posologie de 10 mg par jour</li> <li>• Contrôle de kaliémie (idéalement directement au laboratoire) endéans les 4 semaines, puis tous les 3-4 mois               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kaliémie ≤4.8 mmol/L : augmentation (ou maintien) de la dose à 20 mg par jour</li> <li>○ Kaliémie 4.9-5.5 mmol/L : maintien de la dose actuelle</li> <li>○ Kaliémie &gt;5.5 mmol/L : interruption du traitement ; reprise envisageable lorsque la kaliémie est ≤5.0 mmol/L</li> </ul> </li> <li>• Traitement à interrompre transitoirement en cas d'événement intercurrent à risque de déshydratation et d'hyperkaliémie, comme une gastroentérite, de la fièvre avec des transpirations profuses, ou une intervention chirurgicale (suggestion basée sur le principe de précaution, non fondée sur des données robustes).</li> <li>• Traitement à interrompre si le DFG est &lt;15 ml/min par 1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>

MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire; SRA, système rénine-angiotensine.

## QUESTIONS EN SUSPENS

Plusieurs questions restent actuellement sans réponse, notamment le bénéfice potentiel d'un traitement combinant la finérénone à un inhibiteur SGLT2, l'intérêt de la finérénone dans la MRC non liée au diabète, et l'impact de cette nouvelle molécule dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite.

Au cours des dernières années, les inhibiteurs SGLT2 ont démontré sans conteste leur bénéfice cardio et néphroprotecteur, et constituent actuellement une pierre angulaire du traitement de la MRC, associée ou non au diabète (6). La finérénone et les gliflozines ayant des mécanismes d'action différents, il est légitime de se demander si l'utilisation combinée de ces molécules confère des effets bénéfiques additionnels par rapport à une monothérapie. Des observations pré-cliniques suggèrent que l'addition de la finérénone à une gliflozine permet une réduction plus importante de l'albuminurie et des lésions de fibrose rénale et cardiaque par rapport à une monothérapie avec l'une ou l'autre de ces molécules (23). Les études FIDELIO et FIGARO, initiées avant la démonstration de l'efficacité des gliflozines, n'ont inclus qu'une faible proportion (~7%) de patients sous inhibiteur SGLT2 (19). Néanmoins, les analyses de sous-groupes de FIDELITY suggèrent un bénéfice additionnel de la combinaison de la finérénone aux gliflozines (19). Le profil de tolérance était également similaire, avec même moins d'épisodes d'hyperkaliémie dans le sous-groupe traité également par gliflozine, suggérant que les inhibiteurs SGLT2 pourraient protéger contre le risque de développer une hyperkaliémie sous finérénone (24). Le bénéfice potentiel d'une combinaison inhibiteur SGLT2-finérénone, suggéré par ces données préliminaires, sera investigué dans l'étude CONFIDENCE. Cette étude randomisée, en double aveugle, évaluera si la combinaison finérénone-empagliflozine réduit l'albuminurie à 6 mois plus efficacement qu'une monothérapie par finérénone ou empagliflozine chez 807 patients avec MRC et diabète de type 2 (25).

Actuellement, le bénéfice de la finérénone dans la MRC non liée au diabète de type 2 n'est pas établi, et est en cours d'évaluation dans l'essai FIND-CKD (NCT05047263). Cette étude de phase 3, randomisée contrôlée, prévoit l'inclusion de 1,580 participants avec MRC (DFG 25-90 ml/min et albuminurie 200-3500 mg/g) en l'absence de diabète. FIND-CKD, dont le critère d'évaluation primaire est la pente du déclin de DFG au cours du temps, devrait se terminer en 2026.

Les antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde (spironolactone et eplérénone) sont recommandés pour réduire la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (26). Par contre, leur bénéfice n'est pas démontré chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite. Une analyse *post hoc* de FIDELIO, qui a inclus 8% de patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite étant un critère d'exclusion), suggère un effet cardio et néphroprotecteur de la finérénone identique chez les patients avec ou sans insuffisance cardiaque à l'inclusion (27). L'efficacité et la tolérance de la finérénone chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite sont actuellement en cours d'évaluation dans FINEARTS-HF (NCT04435626). Les résultats de cette étude de phase 3 incluant environ 6000 patients sont attendus en 2024.

## CONCLUSIONS

La finérénone (Kerendia®, Bayer) est un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde qui a démontré son efficacité pour la protection cardiovasculaire et rénale chez les patients avec diabète de type 2 et MRC. Sur base des résultats de larges essais randomisés contrôlés, la finérénone est recommandée et remboursée en Belgique chez les patients avec diabète de type 2, MRC, et une albuminurie persistante malgré un traitement bien conduit par inhibiteur du SRA et inhibiteur SGLT2, pourvu que la kaliémie soit  $\leq 4.8$  mmol/l et en l'absence d'insuffisance cardiaque systolique. Ses propriétés pharmacologiques contribuent à une meilleure tolérance de la finérénone, ne causant pas de gynécomastie et étant associée à un risque moindre – bien que non nul – d'hyperkaliémie, comparativement aux antagonistes stéroïdiens comme la spironolactone (28). Le risque d'hyperkaliémie n'étant pas nul, il conviendra de rester prudent lors de l'utilisation de la finérénone dans la pratique clinique, avec des conditions évidemment fort différentes de celles des essais cliniques.

## REFERENCES

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150.
2. Thomas MC, Brownlee M, Szusztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, *et al.* Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 30;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
4. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
5. Oguz F, Demoulin N, Thissen JP, Jadoul M, Morelle J. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 to slow the progression of chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2022 Aug;77(4):805-814. doi: 10.1080/17843286.2021.1966583.
6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
7. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, Remuzzi G, Wheeler DC, Hou FF, *et al.* Estimated Lifetime Benefit of Combined RAAS and SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Albuminuric CKD without Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Dec;17(12):1754-1762. doi: 10.2215/CJN.08900722.
8. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O, Burnier M, Ekart R, Halimi JM, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jan 23;38(1):10-25. doi: 10.1093/ndt/gfab167.
9. Georgianos PI, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens.* 2023 Feb 24;36(3):135-143. doi: 10.1093/ajh/hpac124.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
11. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):543-51. doi: 10.1056/NEJMoa040135.
12. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolognani D, Navaneethan SD, Palmer SC, *et al.* Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4.
13. Heinig R, Gerisch M, Bairlein M, Nagelschmitz J, Loewen S. Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020 Aug;45(4):433-444. doi: 10.1007/s13318-020-00610-y.
14. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(31):2453-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehw187.
15. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, *et al.* A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2105-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132.
16. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, *et al.* for Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):884-94. doi: 10.1001/jama.2015.10081.
17. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
18. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, *et al.*; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
19. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al.*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
20. Filippatos G, Anker SD, August P, Coats AJS, Januzzi JL, Manokovsky B, *et al.* Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Feb 2;9(2):183-191. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad001.
21. Pitt B, Agarwal R, Anker SD, Ruilope LM, Rossing P, Ahlers C, *et al.*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Association of Finerenone Use With Reduction in Treatment-Emergent Pneumonia and COVID-19 Adverse Events Among Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Pooled Secondary Analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct 3;5(10):e2236123. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36123.
22. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, Pantalone KM, Warner C, Hamacher S, *et al.* Design and rationale of FINE-REAL: A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2023 Feb 2;37(4):108411. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108411.
23. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, Pavkovic M, Mathar I, Sandner P, *et al.* Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol.* 2021;52(8):642-652. doi: 10.1159/000516213.
24. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jan;33(1):225-237. doi: 10.1681/ASN.2021070942.
25. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, *et al.* Design of the Combination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jun 14;gfac198. doi: 10.1093/ndt/gfac198.

26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333.
27. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jun;24(6):996-1005. doi: 10.1002/ejhf.2469.
28. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G, *et al.* A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022 Oct 30;16(2):293-302. doi: 10.1093/ckj/sfac234.

### Conflits d'intérêts

JM déclare des honoraires de conférence d'AstraZeneca, Baxter Healthcare et Fresenius Medical Care ; des honoraires de consultance d'AstraZeneca, Alexion Pharmaceuticals, Bayer, GlaxoSmithKline et Sanofi-Genzyme ; un support financier pour la participation à des congrès de Sanofi-Genzyme et Vifor Pharma ; et des subventions de recherche de Baxter Healthcare, AstraZeneca et Alexion Pharmaceuticals (sans lien avec cet article). ND déclare des honoraires de consultance d'Otsuka Pharmaceuticals et GlaxoSmithKline; un support financier pour la participation à des congrès de Vifor Pharma, GlaxoSmithKline et AstraZeneca ; et des subventions de recherche de Otsuka Pharmaceuticals (sans lien avec cet article). MJ déclare des honoraires de conférence d'Astra-Zeneca, Bayer et Boehringer-Ingelheim ; des honoraires de consultance d'Astellas, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, CSL Vifor, GlaxoSmithKline, Stada Eurogenerics et Vertex ; un support financier pour la participation à des congrès d'Astra-Zeneca et Boehringer-Ingelheim ; une subvention de recherche d'Astra-Zeneca (sans lien avec cet article) ; il déclare aussi être co-chair de Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Les subventions sont versées sur un compte recherche des Cliniques universitaires Saint-Luc.

---

### AFFILIATIONS

Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles

### CORRESPONDANCE

PR. JOHANN MORELLE  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Néphrologie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
T +32 2 7641855, F +32 2 7642836  
johann.morelle@uclouvain.be



# Tour d'horizons à 360° à propos des effets de la consommation d'alcool

*Rapport du symposium RESUMES du 21/01/2023*

Pauline Gérard<sup>1</sup>, Thomas Calozet<sup>2</sup>, Léo Moreau<sup>2</sup>, Audrey Bonnelance<sup>3</sup>, Thomas Orban<sup>4</sup>

A 360-degree overview of the effects of alcohol consumption

*Report of the RESUMES symposium of 21/01/2023*

This article summarizes the most relevant messages shared during the annual RESUMES asbl (Multidisciplinary Network for Scientific Exchange) symposium on alcohol consumption.

This theme was addressed through 12 disciplines, such as gastroenterology, gynecology, internal medicine, general medicine, etc.

Considering that at least 25% of the population consumes alcohol in a risky or even excessive way, each health professional is regularly confronted with the consequences of alcohol consumption, which this article attempts to review in its multiple dimensions and in a practical way.

## KEY WORDS

Alcohol, alcohol misuse, addiction, dependence, multidisciplinary, interdisciplinarity

**Cet article synthétise les messages les plus pertinents partagés lors du symposium annuel de RESUMES asbl (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) consacré à la consommation d'alcool.**

**Ce thème a été abordé à travers 12 disciplines telles que la gastro-entérologie, la gynécologie, la médecine interne, la médecine générale, ... Sachant qu'au moins 25% de la population en fait un usage qui est au minimum à risque, voire un mésusage encore plus important, chaque professionnel de santé est régulièrement confronté aux conséquences de la consommation d'alcool que cet article tente de revoir dans ses multiples dimensions et de façon pratique.**

## INTRODUCTION

Le samedi 21 janvier 2023 s'est tenu le premier symposium annuel organisé par RESUMES ASBL rassemblant pas moins de 150 médecins et paramédicaux. Son objectif n'est autre que le partage et la discussion interdisciplinaire autour de cas cliniques complexes ou de thèmes variés et communs à toutes les disciplines. Les membres se rencontrent quatre fois par an autour de sujets scientifiques pluridisciplinaires. Cette année, les organisateurs ont choisi un sujet fédérateur parmi nos différentes disciplines médicales, celui de l'alcool. Durant une matinée, les 150 participants ont été invités à assister à de nombreux exposés concis et pratiques. Que ce soit sous le regard de la médecine générale et de l'art infirmier en passant par la néphrologie, la cardiologie ou la pédiatrie, la question de l'alcool a été explorée à travers 12 disciplines différentes. Les messages pertinents des diverses interventions sont résumés ci-dessous.

## CONSOMMATION D'ALCOOL : QUELLE QUANTITÉ RECOMMANDÉE ?

Tel que rappelé par le Dr Thomas Orban, médecin généraliste et alcoologue, une unité d'alcool correspond à 10g d'éthanol, soit une bière "pils" de 25cl ou un verre de vin de 10 cl. Il n'y a donc pas réellement d'alcool fort ou faible : avec le verre adapté, chaque unité contiendra ces 10g d'alcool pur. Les dernières recommandations du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) conseillent de limiter notre consommation à 10 unités par semaine, pas plus de deux unités par jour et au moins deux jours par semaine sans consommation. Il est interpellant de savoir qu'au moins 25% de la population en fait un usage qui est au minimum à risque (supérieur au seuil de consommation ou dans une situation à risque) voire un mésusage encore plus important, dont 5 à 10% présente une dépendance. Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur.

## ALCOOL ET DÉPENDANCE : UNE MALADIE CÉRÉBRALE CHRONIQUE

Pour en arriver à cette dépendance, cela se passe dans notre cerveau, et plus précisément au niveau du circuit de la récompense (1,2). L'alcool a le pouvoir de modifier ce circuit physiologique et archaïque, menant à une perte de contrôle. Il s'agit donc d'une réelle maladie cérébrale chronique et non pas d'une simple défaillance morale. Par ailleurs, d'autres facteurs prédisposent un individu à arriver au stade de l'alcool-dépendance tel qu'un antécédent familial, une consommation avant l'âge de 15 ans, la personnalité (impulsivité), la génétique (poids de 50%) ou encore l'environnement. Un patient dès lors responsable mais pas coupable ? Selon le Dr Orban, il n'est pas coupable de sa maladie au vu des processus cérébraux impliqués, mais bien responsable de son traitement.

## PRÔNER LA CONSOMMATION CONTRÔLÉE

Ce traitement va généralement être caractérisé par un objectif de consommation. Le Dr Philippe Vansteenkiste, psychiatre, sensibilise les participants à "*l'objectif de consommation contrôlée*", mal connu et insuffisamment utilisé selon lui. Sachant que l'objectif du traitement dans le mésusage d'alcool est d'améliorer la qualité de vie du patient, l'abstinence n'est pas la seule option ! Bien que nécessaire face à certaines pathologies, elle n'est pas accessible à tous les patients. De plus, la rémission stable d'un patient dépendant est possible sans abstinence. Cependant, il n'existe pas de consensus quant à la définition de la consommation contrôlée. On pourrait se référer aux normes de l'OMS, qui recommandent de se limiter à 14 unités/semaine pour la femme et 21 unités/semaine pour

l'homme, ou encore à la réduction des conséquences négatives de la consommation. Ceci dit, toute réduction significative de la consommation moyenne d'alcool est susceptible d'apporter un bénéfice substantiel au patient (3). Il est donc recommandé d'accepter l'objectif de consommation du patient lors de l'évaluation initiale (4).

## ALCOOL ET TABAC : CO-CONSOMMATION FRÉQUENCE

Cet objectif peut, dans certains cas, associer une demande de sevrage tabagique concomitante. Le Dr Pierre Nys, médecin généraliste tabacologue, confirme que cette co-consommation est fréquente et constitue un risque de morbi-mortalité plus important. Pourtant, ces problèmes semblent souvent pris en charge séparément. Il l'explique entre autres par la complexité de prise en charge, la nécessité de consultations longues malheureusement peu valorisées et par l'absence de formations spécifiques. De plus, le patient en face de nous n'a pas toujours confiance en lui face à cette démarche.

Mais tout n'est pas perdu, des pistes d'actions existent, en commençant par déconstruire l'idée qu'un sevrage alcool-tabagique est impossible, que ce soit du côté du patient ou du médecin. Certaines associations médicamenteuses sont également intéressantes dans la situation du patient buveur-fumeur, telle que la varénicline<sup>1</sup> et la naltrexone (5), diminuant le craving de tabac et d'alcool. Il est également possible d'associer la varénicline aux substituts nicotiques (6), plus efficace que le placebo et le patch pour l'arrêt du tabac chez ces patients. Une dernière piste médicamenteuse serait de cibler le système adrénergique à l'aide de clonidine ou encore de prazosine (7).

## ALCOOL ET SYSTÈME DIGESTIF

Une fois ces bases remises en place pour tous, le Dr Ariane Gerkens, gastroentérologue, et le Dr Reza Chamlou, chirurgien digestif, abordent l'impact sur le système digestif, première victime de l'alcool ingéré. Cela s'explique tant par le contact direct lors de son absorption que par la métabolisation hépatique.

L'absorption se fait dans l'estomac (20%) et dans l'intestin grêle (80%), induisant une destruction de la barrière épithéliale et donc une diminution du mucus gastrique, une augmentation de l'acidité gastrique, une gastroparésie ainsi qu'une accélération du transit colique avec effet laxatif (8). Ces modifications se traduisent par du reflux, des nausées, des douleurs épigastriques, un syndrome dyspeptique ainsi que des diarrhées. Dans

<sup>1</sup> N'est plus commercialisé en Belgique depuis juin 2021

les cas plus graves, cela peut se compliquer par une hémorragie digestive haute ou basse (ulcère, rupture de varice, troubles de la coagulation) (9).

Une fois absorbé, 90% de cet alcool est métabolisé au niveau du foie alors que les 10% restants sont excrétés (sueur, salive, air expiré). L'atteinte hépatique peut rester asymptomatique longtemps, et la prise de sang normale jusqu'à épuisement des hépatocytes. On va différencier plusieurs stades à l'aide de l'imagerie :

- **Stéatose** = macrovésicules de triglycérides provoquant une hépatomégalie, la fibrose est au stade F0-F1.
- **Stéatofibrose** = stéatose associée à une fibrose F1-F3, ce stade est encore réversible.
- **Cirrhose** = irréversible, nodules de régénération entravés par des ponts fibreux (fibrose F4).
- **Carcinome hépatocellulaire** = cancer primitif du foie, 75-80% se développent sur cirrhose, expliquant que le patient cirrhotique soit suivi par imagerie tous les 6 mois. L'alcool est la deuxième cause de cancer évitable après le tabac !

Outre l'atteinte intestinale et hépatique, la consommation d'alcool est la deuxième cause de pancréatite après les lithiases biliaires, généralement dans un contexte de *binge drinking* sur terrain de consommation chronique.

Si l'on est amené à opérer un de ces patients, dans un contexte de carcinome ou de pancréatite par exemple, il faudra tenir compte des risques post-opératoires liés à cette consommation (10). Un patient en sevrage risque de devenir confus et agité, menant parfois à une éviscération et une éventration. De plus, les risques de saignements postopératoires sont majorés, tout comme la possibilité d'une décompensation cardiaque ou d'un problème infectieux. En cas d'hypertension portale, le risque opératoire est globalement augmenté, surtout en urgence. Il est donc important de le demander lors de l'anamnèse.

## ALCOOL, OBÉSITÉ ET DÉSORDRES MÉTABOLIQUES

Pour clôturer l'aspect digestif, il est important de mentionner que l'alcool, surtout ses déclinaisons sucrées, est responsable d'une obésité abdominale (11). Cela s'observe principalement chez les patients de plus de 40 ans ayant des prédispositions génétiques. On observe également qu'en cas de *binge drinking*, il y a du *binge-eating* associé car l'alcool provoque une modification des sensations de satiété, et donc une prise de poids. C'est d'ailleurs cette consommation d'alcool qui représente la première cause de reprise de poids après un By-pass ou une Sleeve. Après ces interventions, l'absorption d'alcool par l'organisme est

majorée (davantage avec un ByPass qu'avec une Sleeve) avec un pic précoce plus élevé et une toxicité augmentée (12). Il y a donc un risque plus important de dépendance, transférant la dépendance à la nourriture vers l'alcool et ce de manière importante chez la femme dans la deuxième année postopératoire. La prise en charge par une équipe spécialisée et l'information au patient est primordiale !

Si cet alcool représente un apport calorique et donc l'apparition d'obésité abdominale, est-il dès lors possible de réaliser un effort sportif en consommant cet alcool ? Le Dr Ponchon, endocrinologue, nous expliquera qu'en petite quantité, l'éthanol est métabolisé par la voie de l'alcool déshydrogénase de l'aldéhyde déshydrogénase, produisant du NADH et de l'ATP. Une petite quantité d'alcool permet donc de fournir de l'énergie lors d'un effort sportif. En plus grande quantité, cette métabolisation est redirigée vers la voie du malate et du lactate, provoquant un stockage de triglycérides.

Lors de la métabolisation de l'alcool, outre le possible stockage de triglycérides, différents effets néfastes parallèles sont à prendre en compte. De ce catabolisme découle l'apparition d'acétaldéhyde qui est hépatotoxique, neurotoxique et carcinogène. Il y a ensuite transformation de l'acétaldéhyde en acétate. Cette métabolisation va épuiser les stocks de NAD et aura un impact sur le métabolisme par accumulation de NADH (13). Cela met à mal d'autres voies métaboliques qui ne sont pas prioritaires par rapport à la détoxification alcoolique. On peut alors observer une acidose lactique par utilisation de la voie des lactates plutôt que le cycle de Krebs, une acido-cétose, hyperuricémie, hypoglycémies, dyslipidémies (HDL élevés et hypertriglycéridémie), stéatose hépatique.

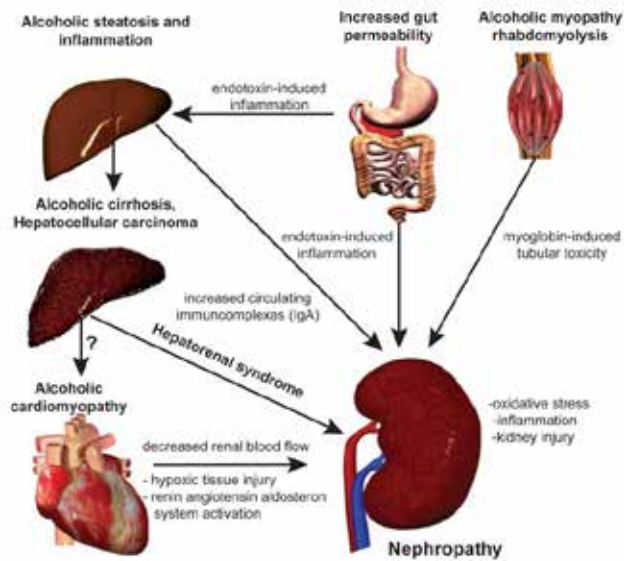
Si une personne diabétique souhaite boire de l'alcool, il faut donc lui enseigner le risque d'hypoglycémie car la néoglucogenèse est inhibée (14). Il est important de manger en même temps ! Le patient diabétique pourrait boire de l'alcool avec modération, 1U/jour pour les femmes et 2U/jour pour les hommes (grade C)

## ALCOOL ET REIN

Après avoir abordé le système le plus atteint par l'alcool, il y a lieu de s'intéresser à d'autres organes pouvant en être victime une fois absorbé. Le Dr Anne-Lorraine Clause, néphrologue, nous explique comment les reins sont impactés directement et indirectement chez les patients consommateurs (15).

Pour ce qui est de l'atteinte directe, l'alcool est faiblement métabolisé au niveau des reins, induisant la production de radicaux libres et donc l'apparition d'anomalies au niveau des cellules rénales. Cela altère alors la membrane basale glomérulaire et la fonction rénale.

FIGURE 1. Alcool et physiologie de la néphrotoxicité (15)



L'atteinte indirecte quant à elle, est liée à la destruction de la barrière épithéliale intestinale, laissant pénétrer de nombreuses endotoxines dans l'organisme. Cela provoque alors la production d'immunoglobuline A et de complexes immuns, hautement néphrotoxiques. C'est d'ailleurs la première cause de glomérulonéphrite chez le patient cirrhotique. La cirrhose hépatique entraîne également une profonde modification de l'hémodynamique rénale par atteinte de la microcirculation.

En parallèle à cela, on observe également une atteinte des cellules musculaires. Le muscle strié squelettique libère des myoglobines sur rhabdomyolyse, ayant des propriétés néphrotoxiques. L'atteinte des cellules musculaires cardiaques peut mener à une diminution de la fraction d'éjection et donc une hypo-vascularisation rénale. Le système rénine-angiotensine-aldostérone est alors suractivé, menant à de la fibrose rénale ainsi que de l'hypertension artérielle. Celle-ci est aggravée par un régime alimentaire généralement riche en carbohydrates et en sel chez ces patients. L'European Society of Cardiology recommande aux patients hypertendus de baisser leur consommation à < 14 unités par semaine chez l'homme et < 8 unités par semaine chez la femme (16).

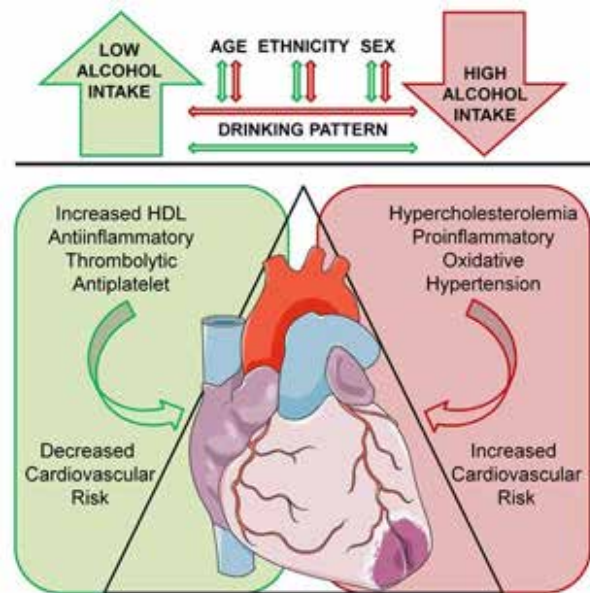
## ALCOOL ET COEUR

S'il y a bien une autre spécialité intéressée par les effets de l'alcool sur les cellules cardiaques et le système vasculaire, c'est la cardiologie. Le Dr Clotilde Roy, cardiologue, confirme l'implication de l'alcool dans diverses pathologies cardiovasculaires telles que l'HTA, l'insuffisance cardiaque, l'arythmie, le diabète et l'athérosclérose (17).

Cependant, plusieurs études semblent conclure qu'une consommation d'alcool légère aurait des effets

cardioprotecteurs (18). Cela peut s'expliquer entre autres par la diminution de LDL-cholestérol et l'augmentation du HDL-cholestérol, ainsi que par son effet thrombolytique et antiplaquettaire. Seulement, la balance bénéfice-risque tombe très rapidement du côté négatif lorsque la quantité d'alcool augmente.

FIGURE 2. Physiologie et risque cardiovasculaire liés à l'alcool (19)



Les effets négatifs quant à eux, s'expliquent par la cardiotoxicité de l'éthanol, ayant un impact direct sur le muscle cardiaque. Cela peut parfois mener à l'apparition d'une cardiopathie dilatée d'origine toxique (20). Le lien direct entre alcool et insuffisance cardiaque n'est pas tout à fait clair. Cependant dans les études sur la cardiopathie dilatée, plus de 20% des patients présentent une consommation d'alcool importante.

Cette pathologie est aggravée par la malnutrition, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'arythmie. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquemment liée à l'alcool mais n'est pas la seule. Différents mécanismes expliquent l'apparition de ces troubles du rythme : il y a un effet direct de l'alcool sur l'oreillette ainsi que des effets indirects par l'hypertension et les apnées du sommeil.

La société européenne de cardiologie recommande une consommation maximale de 100g (10U) par semaine et ce peu importe le sexe (21). Malgré les potentiels effets cardioprotecteurs d'une consommation d'alcool à petite dose, il n'est pas recommandé de commencer à boire afin d'obtenir cet effet positif au vu des nombreux effets néfastes sur les autres systèmes.



# NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION  
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

## MEDICAL EDITING

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

## MEDICAL WRITING

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

## MEDICAL TRANSLATION

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

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : [INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)

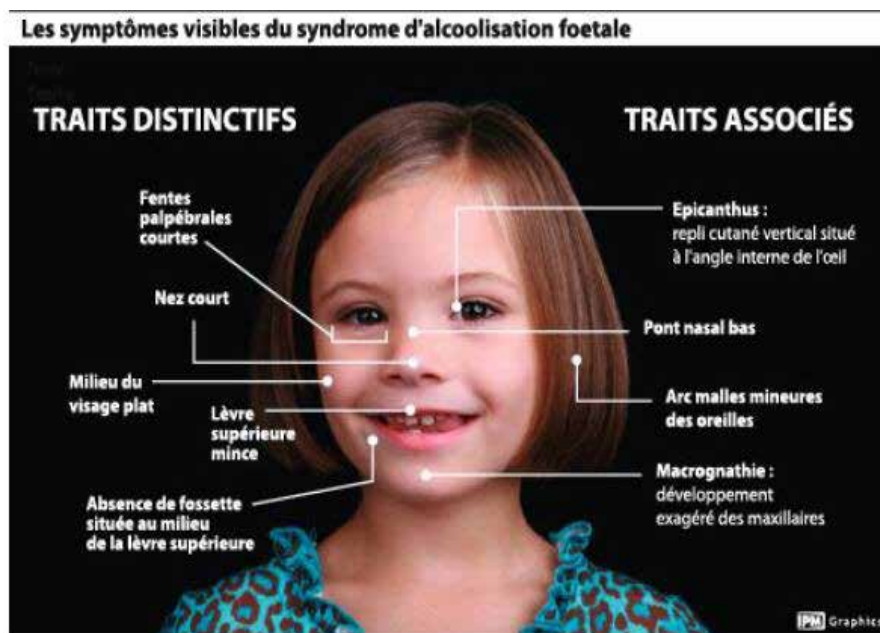
## ALCOOL, GROSSESSE ET NÉONATOLOGIE

Après la cardiologie, ce sont les implications obstétricales et néonatales qui sont revues par le Dr Laurence Mentrop, gynécologue, et le Dr Aude Helsmoortel, pédiatre néonatalogue. S'il y a un message à retenir, c'est qu'il n'y a pas de consommation acceptable, quel que soit le stade de la grossesse. Chaque consommation représente un risque pour le fœtus, qui n'a pas la capacité de métaboliser l'éthanol. Une partie de celui-ci est stockée dans le liquide

amniotique, l'autre étant éliminée par retour sanguin vers la circulation maternelle.

Les risques pour le fœtus sont principalement la fausse couche, la mort in utero, une hypotrophie ou des anomalies physiques et cognitives (syndrome alcoolofœtale). L'atteinte la plus fréquente étant le retard intellectuel. La sévérité des symptômes est dépendante du degré d'imprégnation maternelle et de facteurs individuels (génétiques, environnementaux, nutritionnels).

FIGURE 3. Symptômes visibles du syndrome d'alcoolisation foetale (22)



Certaines études montrent qu'une consommation légère à modérée (2U/j ou 1 *binge drinking*/semaine) n'augmente pas la fréquence de malformations ni de retentissement neurocomportemental. Sachant qu'environ 50% des femmes enceintes consomment de l'alcool durant la grossesse, il est donc important de ne pas les culpabiliser mais de les informer et de tendre vers la tolérance zéro.

Chez la femme allaitante, on sera moins stricte car le passage de l'alcool dans le lait est limité à 6-10% et les conséquences sont moins graves. Cependant, il est important d'expliquer à la mère que cela peut provoquer un engorgement par inhibition d'éjection du lait et que l'enfant peut être intoxiqué (sommolence, hypoglycémie voire trouble du développement à long terme). Les recommandations américaines conseillent un délai de 2h entre une consommation et l'allaitement.

Un dernier point à aborder est l'ingestion accidentelle d'alcool pour l'enfant, provoquant un état d'ébriété avec risque d'hypoglycémie, somnolence et même convulsions. Il est recommandé de donner une boisson sucrée pour éviter une hypoglycémie et d'appeler le centre antipoison au 070 245 245.

## ALCOOL ET SALLE D'URGENCE

Ce type d'ingestion accidentelle chez l'enfant nous rappelle qu'il faut évoquer l'alcool à tout âge et face à toute classe sociale, un message confirmé par le Dr Gugu Kabayadondo, médecin urgentiste, et Mr Xavier Joyeux, infirmier spécialisé en urgences et réanimation.

Effectivement, l'alcool est une cause quotidienne d'admission dans leur service. Principalement à la suite d'accidents de la voie publique mais également des accidents domestiques, des négligences, des brutalités, des sevrages, des intoxications aiguës ou encore des chutes.

En outre, le service des urgences est parfois le seul recours de patients dépendants chroniques isolés, se présentant alors pour un certificat médical, ou encore un sevrage. La question de l'alcool est systématiquement évoquée dès le triage à l'arrivée du patient.

## ALCOOL ET SYNDROME DE GAYET WERNICKE

Un diagnostic à ne pas manquer est le syndrome de Gayet Wernicke, message rappelé par le Dr Priscilla Van Meerbeeck, neurologue. Il ne faut pas avoir la main légère sur la vitamine B1 au moindre doute.

En effet, cette vitamine vient à manquer chez les patients consommant régulièrement de l'alcool, provoquant alors un syndrome de Gayet Wernicke. L'étiologie de cette carence s'explique par une diminution de l'absorption, de son stockage au niveau du foie, de sa transformation en forme active et liée à une augmentation des besoins en thiamine (23). Celui-ci se caractérise par une triade souvent incomplète : des troubles oculomoteurs (nystagmus, paralysie oculomotrice), une ataxie et de la confusion (24). Contrairement au *délirium tremens*, le patient ne présente pas d'hallucinations mais bien une amnésie antérograde et rétrograde. En l'absence de traitement, on risque soit le décès du patient soit d'atteindre un point de non-retour en termes de séquelles comme le syndrome de Korsakoff. On observe alors une amnésie, de l'apathie, un syndrome frontal et une anosognosie irrécupérable. En cas de doute face à une confusion chez un patient alcoolique, il est donc préférable d'administrer directement la vitamine B1 IV à raison de 1000mg/jour, en attendant de confirmer, ou non, le diagnostic par IRM.

Le Gayet Wernicke n'est bien évidemment pas la seule complication neurologique que l'on peut imputer à l'alcool. Il est important d'y penser face à de l'épilepsie, associé à un sevrage ou à une consommation aiguë, ou encore à une neuropathie périphérique.

Une autre entité à ne pas méconnaître est la myélinolyse centropontique. Celle-ci n'est pas spécifique de l'alcool, mais les grands consommateurs de bières ont une tendance potomane provoquant des hyponatrémies chroniques. Une correction trop rapide de celle-ci peut engendrer un œdème du tronc cérébral et du pont, heureusement évitable en la limitant à 0,5 mmol par heure.

## ALCOOL ET SÉCURITÉ ROUTIÈRE

Mme Marilys Drevet, formatrice chez VIAS (anciennement Institut Belge pour la sécurité routière) souligne les effets de l'alcool sur la conduite, tels que la désinhibition, la vitesse inadaptée, les troubles visuels ainsi que l'augmentation du temps de réaction. À une vitesse de 50km/h, il faudra compter 26 mètres à un patient sobre pour immobiliser son véhicule contre 40 mètres lorsque le taux d'alcoolémie monte à 1,3g/L.

Face à ce danger, il est important de sensibiliser les patients et de leur rappeler la différence entre l'ivresse et l'alcoolémie. En effet, pour un même taux d'alcoolémie, un patient présente un état d'euphorie et d'excitation en début de soirée, contre un état de fatigue en fin de soirée, lui faisant faussement croire que la concentration d'alcool dans le sang est plus faible. Sachant que plus de 3000 accidents de la route impliquent un conducteur sous l'emprise de l'alcool, le bénéfice est non négligeable.

## Temps de réaction en conduisant sous influence d'alcool



## RÉFÉRENCES

1. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet*. Lancet Publishing Group. 2016; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00122-1)
2. Bordeaux P. " *Se libérer de l'addiction en reprogrammant son cerveau*". Ed. de l'Homme, 2022.
3. SFA. Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque, usage nocif. Recommandations de la SFA 2003. *Alcoologie et Addictologie*. 2003 ; 25 (45) : 15-92S.
4. Sobell MB, Sobell LC. Controlled drinking after 25 years : how important was the great debate ? *Addiction*. 1995 Sep ; 90 (9) : 1149-53.
5. Ray LA, Green R, Enders C, *et al*. Efficacy of Combining Varenicline and Naltrexone for Smoking Cessation and Drinking Reduction: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2021 Sep 1;178(9):818-828. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20070993. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34080890; PMCID: PMC8999864.
6. King A, Vena A, de Wit H, Grant JE, Cao D. Effect of Combination Treatment With Varenicline and Nicotine Patch on Smoking Cessation Among Smokers Who Drink Heavily: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e220951. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0951
7. Vanderkam P, Solinas M, Ingrand I, *et al*. Effectiveness of drugs acting on adrenergic receptors in the treatment for tobacco or alcohol use disorders: systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021 May;116(5):1011-1020. doi: 10.1111/add.15265. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32959918.
8. « Alcool and Gut-Derived Inflammation » *Alcohol Res*. 2017;38(2):163-171.
9. « Alcohol and gastrointestinal bleeding » *Emerg Med Clin North Am*. 1990 Nov;8(4):859-72.
10. Tønnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg*. 1999; 86(7):869-874.
11. « Alcohol Consumption and Obesity : An Update » *Curr Obes Rep*. 2015;4:122-130.
12. Wong E. *et al*. High-Risk Alcohol Use and Disordered Eating Behavior Before and 1 Year After Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2022 Mar;32(3):593-598.
13. Dali-Youcef N, Schlienger JL. Métabolisme de l'alcool. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 9. 2012 ; 1-7. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(12\)51272-2](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(12)51272-2)
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 ; 45, S60-S82. <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
15. Varga *et al*. Alcohol misuse and Kidney Injury: Epidemiological and Potential Mechanisms. *Alcohol Research*. 2015.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al*. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *Eur Heart J*. 2018; 39, Issue 33: 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
17. Stătescu C, Clement A, Șerban IL, Sascau R. Consensus and Controversy in the Debate over the Biphasic Impact of Alcohol Consumption on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021; 13, 1076. <https://doi.org/10.3390/nu13041076>
18. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison... or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014 Mar;89(3):382-93. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005. PMID: 24582196.
19. Chiva-Blanch G, Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*. 2020; 12(1):108. <https://doi.org/>
20. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020 Feb 22;12(2):572. doi: 10.3390/nu12020572. PMID: 32098364; PMCID: PMC7071520.
21. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, *et al*. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *Eur Heart J*. 2021; 42, Issue 34: 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
22. DH Les Sports. Ma fille est handicapée parce que j'ai bu un peu d'alcool. 2016. <https://www.dhnet.be/actu/sante/2016/09/30/ma-fille-est-handicapee-parce-que-jai-bu-un-peu-dalcool-QWAVQGJWAJGPTJFXHNAROO4HEU/>
23. Farquet V, Alvarez V, Biselx S, Coutaz M. Du déficit en thiamine à l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, pathologie méconnue. *Rev Med Suisse*. 2017 ; 3, 549 : 382-384. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.549.0382>
24. Wijnia, J.W. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 6755. <https://doi.org/10.3390/jcm11226755>

### Conflits d'intérêts

Aucun auteur ne présente de conflit d'intérêt pour cet article.

## AFFILIATIONS

1. Médecin Généraliste, B-1050 Bruxelles
2. Candidat Médecin Généraliste, B-1150 Bruxelles
3. Médecin Généraliste, B-1150 Bruxelles
4. Médecin Généraliste, B-1180 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

DR AUDREY BONNELANCE  
RESUMES ASBL  
Avenue de l'Aviation 81  
B-1150 Bruxelles  
[www.resumes.care](http://www.resumes.care)



	Prix public	Assurés ordinaires	Assurés préférentiels
Kerendia <sup>®</sup> 10mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia <sup>®</sup> 10mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €
Kerendia <sup>®</sup> 20mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia <sup>®</sup> 20mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €

# Pour les patients adultes atteints de CKD et de T2D\*



**Nouveau remboursement depuis le 1<sup>er</sup> février 2023\*\***



**Ajouter Kerendia<sup>®</sup> au traitement existant<sup>1,2\*</sup>**



**Ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique<sup>1</sup>**



**Diminue le risque d'événement CV<sup>1</sup>**

CKD = insuffisance rénale chronique (chronic kidney disease); T2D = diabète de type 2.

\* Kerendia<sup>®</sup> est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

\*\* Kerendia<sup>®</sup> est remboursé en Belgique pour le traitement de la maladie rénale chronique (CKD) avec une albuminurie persistante et sévère (UACR  $\geq 300$  et  $\leq 5000$  mg/g) ou une albuminurie persistante et modérée (UACR  $\geq 30$  et  $< 300$  mg/g) et une filtration glomérulaire estimé (eGFR)  $\geq 25$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : - Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finirénone. - Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finirénone. Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « Fl » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « Fl » sur l'autre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : - Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose cible recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. **Instauration du traitement**. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finirénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est  $\leq 4,8$  mmol/L, le traitement par finirénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre  $> 4,8$  et  $5,0$  mmol/L, l'instauration du traitement par finirénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est  $\geq 5,0$  mmol/L, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finirénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finirénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : **Dose initiale (une fois par jour)** :  $\geq 60$  : 20mg;  $\geq 25$ ,  $< 60$  : 10mg;  $< 25$  : Instauration non recommandée. **Poursuite du traitement**. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finirénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finirénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. **Tableau 2** : Poursuite du traitement par finirénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Augmenter la dose de finirénone à 20 mg une fois par jour\* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. \* Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure. Dose oubliée : Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Instauration du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\geq 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finirénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Insuffisance hépatique** : **Patients présentant une insuffisance hépatique sévère** : Le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. Aucune donnée n'est disponible. **Patients présentant une insuffisance hépatique modérée** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. **Patients présentant une insuffisance hépatique légère** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. **Médicaments concomitants** : Chez les patients prenant de la finirénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Les décisions relatives au traitement par finirénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finirénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finirénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale - Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. **Écrasement des comprimés** : Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex. l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, le cobicistat, la clarithromycine, la téliithromycine, la néfazodone, Maladie d'Addison. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par finirénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableaux des effets indésirables** : La sécurité de la finirénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III FIDELIO-DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO-DKD, 2.827 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3** : Effets indésirables **Troubles du métabolisme et de la nutrition** - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Fréquent : Hyponatrémie - Hyperuricémie - Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent : Hémoglobine diminuée. **Description de certains effets indésirables** : **Hyperkaliémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finirénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finirénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique  $\geq 5,5$  mmol/L et  $> 6,0$  mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finirénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finirénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finirénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4. **Hypotension**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finirénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ( $< 0,1$  %), le traitement par finirénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1<sup>er</sup> mois, restant stables par la suite. **Hyperuricémie** Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finirénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finirénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16<sup>e</sup> mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finirénone et le groupe placebo (3,0 %). **Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finirénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finirénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finirénone ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finirénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. **Hémoglobine diminuée**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finirénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finirénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finirénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. **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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale- **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG-51368 Leverkusen-Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/006-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 16 février 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 02/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

## Références :

1. Kerendia® SmPC.
2. Bakris GL, et al; FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.



# L'hallux valgus : que dire au patient en première ligne ?

Maxime Fasseaux, Olivier Cornu, Dan Putineanu, Karim Tribak

## Hallux valgus: What to tell the patient in the first line?

Hallux valgus is the most common disease of the forefoot. Its etiology remains unclear, but is influenced by genetics. This condition can cause incapacitating and even disabling problems. It can have several presentations, the clinical and radiological severity of which will guide the treatment.

The level of evidence regarding first-line management remains poor. This article aims to explore the conservative treatment possibilities and their limits, and attempts to provide answers to the questions most frequently asked by patients.

Patients with mild to moderate hallux valgus, or severe hallux valgus, can have their pain relieved without surgical management. It is not yet established that conservative treatment can actually slow down disease progression, but future studies could explore this possibility.

Conservative treatment is based on adapting the footwear, wearing insoles or orthoses, physiotherapy, level I analgesics, as well as lifestyle and dietary adaptations.

In patients who do not respond to conservative treatment and have significant deformity, surgical treatment can be proposed. This treatment yields a satisfaction rate of approximately 80%

### KEY WORDS

Hallux valgus, conservative treatment

**L'hallux valgus est la pathologie de l'avant-pied la plus fréquente. Son étiologie reste imprécise, mais est influencée par la génétique. Cette pathologie peut être une source d'inconvénients invalidants, voire handicapants. Il existe plusieurs tableaux de présentation, dont la sévérité clinique et radiologique déterminera la prise en charge.**

**Le niveau de preuve concernant la prise en charge en première intention reste peu fourni. Cet article tend à explorer les pistes ainsi que les limites du traitement conservateur et tentera de fournir les réponses aux questions les plus fréquemment posées par les patients.**

**Il est possible de soulager les douleurs des patients présentant un hallux valgus léger ou modéré, ou un hallux valgus sévère en l'absence de prise en charge chirurgicale. Il n'est pas encore certain que le traitement conservateur puisse effectivement ralentir la progression de la maladie, toutefois des études futures pourraient venir explorer cette possibilité.**

**Le traitement conservateur repose sur l'adaptation du chaussage, le port de semelles ou d'orthèses, la kinésithérapie, les antalgiques de palier I, ainsi que des adaptations hygiéno-diététiques.**

**En cas de non réponse au traitement conservateur en présence d'une déformation significative, un traitement chirurgical peut être proposé. Celui-ci donne un taux de satisfaction d'approximativement 80%.**

## What is already known about this topic?

- Hallux valgus is a condition that can be truly disabling. Despite its high incidence, conservative treatment remains poorly known and little studied.
- Surgical treatment is associated with a rather high satisfaction rate, despite possible complications.
- There are solutions to temporize the situation and relieve the symptoms.

## Que savons-nous à ce propos ?

- L'hallux valgus est une situation qui peut être véritablement invalidante. Malgré son incidence importante, le traitement conservateur reste mal connu et peu étudié.
- Le traitement chirurgical est associé à un taux de satisfaction plutôt élevé, malgré des complications possibles.
- Il existe des solutions pour temporiser la situation et soulager les symptômes

## What does this article bring up for us?

- An overview of current recommendations and the latest research in the field.
- First-line treatment options.
- An overview of the most common surgical techniques.
- Useful information to deliver to the patient in the first line.

## Que nous apporte cet article ?

- Un tour d'horizon des recommandations actuelles et des dernières recherches en la matière.
- Les possibilités de traitement de première intention
- Un aperçu des techniques chirurgicales les plus communes
- Des informations utiles à prodiguer au patient en première ligne

## INTRODUCTION

L'hallux valgus est fréquent dans nos populations, et constitue un des principaux motifs de consultation en chirurgie du pied. C'est d'ailleurs la pathologie de l'avant-pied la plus fréquente (1).

Il s'agit d'une déviation par varisation du premier métatarsien, ainsi que comme son nom l'indique, une déviation externe de l'hallux. Cette déviation peut être invalidante, voire à terme provoquer des troubles de la marche, ou provoquer des complications cutanées.

Sa prise en charge comprend plusieurs aspects, dont les acteurs sont multiples : médecin généraliste, podologue, kinésithérapeute, bandagiste, chirurgien orthopédiste, etc. Le but de cet article est de faire le point sur les possibilités de traitement conservateur, leurs limites, ainsi que sur les indications et les principes généraux de la chirurgie.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La prévalence de l'hallux valgus rapportée dans la littérature est très variable, en l'absence de définition claire des valeurs seuils à partir desquels le diagnostic est posé. Dans une méta-analyse de 2010, la prévalence groupée serait de 23 % chez les 18 à 65 ans et 36 % chez les plus de 65 ans. Les femmes sont plus souvent concernées que les hommes (2).

Les hallux valgus peuvent être séparés en trois catégories : la forme adulte, que l'on peut qualifier de dégénérative ou acquise, la forme congénitale et la forme juvénile d'apparition plus précoce et favorisée par des prédispositions génétiques et morphologiques.

L'hallux valgus est corrélé à l'âge, une mauvaise condition physique, une douleur aux pieds et le port de chaussures serrées (3).

Le port de talons hauts est également reconnu comme facteur favorisant important (4).

Valtin souligne les facteurs anatomiques prédisposants comme une brièveté du premier métatarsien associée à un excès de longueur du gros orteil. Cette conformation se retrouve fréquemment sur les membres d'une même famille, expliquant en partie les formes familiales des hallux valgus. Un pied plat valgus favorise par ailleurs l'apparition de cette pathologie par excès de longueur de l'arche médiale, ce qui tend à augmenter les contraintes valgusantes. Enfin, une hyperlaxité ligamentaire est également un élément péjoratif et influe sur la qualité des résultats du traitement (5).

Le *primum movens* est donc une déstabilisation des structures entourant l'articulation métatarsophalangienne : le premier métatarsien se varise

sous l'effet des forces extrinsèques, les sésamoïdes restent en place mais semblent se latéraliser comparativement à celui-ci. Les structures latérales se rétractent, tandis que les structures médiales se relâchent. Le tendon de l'abducteur de l'hallux passe sous la tête du métatarsien et n'agit plus qu'en tant que fléchisseur, ce qui lui fait perdre son rôle d'opposant à l'adducteur de l'hallux. Ces modifications tendent à s'accroître les unes entre elles, il s'en suit une déformation en pronation et en valgus de la première phalange, ainsi qu'une varisation du premier métatarsien. La subluxation de la tête du métatarsien est donc responsable de la tuméfaction et la déformation clinique qui en découle, appelée "bunion" dans le monde anglo-saxon.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Le plus souvent, le patient décrira une douleur médiale en regard de la tête du premier métatarsien. Le "bunion", indirectement responsable de la douleur, peut être plus ou moins proéminent, et en cas de conflit de chaussage, la peau prend un aspect érythémateux. Cette pathologie peut être invalidante, voire réellement handicapante (6). Les plaintes du patient peuvent donc être aussi bien purement esthétiques que véritablement invalidantes.

Afin de traiter chaque cas clinique de façon adaptée, il est important d'analyser la morphologie du pied et les plaintes du patient, dont dépendront essentiellement le choix du traitement. Le seul examen complémentaire nécessaire et indispensable est une radiographie standard bilatérale des pieds de face et de profil en charge. Une incidence centrée sur les sésamoïdes est habituellement demandée également.

## APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

### TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement conservateur est multimodal et comprend plusieurs aspects. Malheureusement aucun traitement à ce jour ne s'est avéré suffisamment efficace que pour réduire la déformation de façon pérenne. Il s'agit donc essentiellement de soulager les symptômes du patient.

Dans la littérature, plusieurs centaines d'articles ont été publiés, mais nous n'avons pour l'instant pas de preuve de qualité quant au choix du meilleur traitement : seuls quelques essais randomisés ont été réalisés (7).

Parmi les principales composantes du traitement conservateur figurent l'adaptation du chaussage et les orthèses. Quoique leur rôle dans la pathogénie reste discuté, le port de chaussures serrées et de hauts talons est

à éviter. Idéalement, la tige de la chaussure (partie arrière supportant le talon) sera en cuir souple. L'extrémité de la chaussure doit être suffisamment large, et de préférence extensible pour accueillir la tête du premier métatarsien afin de ne pas contraindre l'hallux.

Des semelles orthopédiques avec un soutien de la voute plantaire peuvent compléter le chaussage, avec un éventuel appui rétrocapital en cas de métatarsalgies (8).

Les orthèses quant à elles n'ont pas montré de preuve de ralentissement ou de prévention de la progression de l'hallux valgus (9).

Parmi les orthèses existantes, les plus utilisées sont des orthèses interdigitales en silicone, à porter dans la chaussure entre les deux premiers orteils. Il existe également des attelles correctrices pouvant être portées de façon nocturne.

Selon Ying, les attelles correctrices nocturnes pourraient optimiser les conditions mécaniques du pied et retarder l'évolution, sans que ces données ne soient formellement démontrées (7).

En Belgique, le remboursement des semelles orthopédiques et des orthèses nécessite une prescription émanant d'un orthopédiste, d'un rhumatologue, d'un médecin physique, d'un pédiatre, d'un médecin du sport ou d'un neurologue.

La kinésithérapie représente un autre aspect du traitement. Les résultats de deux études préliminaires suggèrent que la mobilisation et la manipulation pourraient améliorer la douleur et la fonction à court terme (7).

D'autre part l'exercice physique au sens large peut également améliorer le seuil de douleur des patients, et garde donc tout son intérêt (10).

## TRAITEMENT CHIRURGICAL

Devant la persistance des plaintes malgré un appareillage adéquat, un conflit de chaussage invalidant ou l'aggravation de la déformation, une option chirurgicale peut être discutée. Ce choix ne dispensera *a priori* pas le patient du port de chaussures adaptées ou de semelles afin de prévenir une récurrence.

La décision d'une procédure chirurgicale doit être prise conjointement avec le patient. La présence de facteurs de risques tels que le diabète, les pathologies auto-immunes ou inflammatoires, le tabagisme, la fragilité cutanée, l'âge, l'immunosuppression, etc... doivent être pris en compte et discutés en consultation avant de confirmer l'option chirurgicale selon les principes du consentement éclairé. Une fois les tenants et aboutissants expliqués, le patient peut ou non marquer son accord

## TECHNIQUES CHIRURGICALES

De nombreuses techniques ont été développées afin de procéder à une cure chirurgicale d'hallux valgus : la littérature en dénombre plus de 150 (8). Cependant beaucoup sont tombées en désuétude, aussi les techniques les plus efficaces ont été consensuellement sélectionnées au fil du temps. Le but de cet article n'étant pas d'en faire un listing ni une description exhaustive, seuls les points essentiels sont résumés ici :

- la libération des tissus mous latéraux constitue "le geste essentiel et commun à toute chirurgie correctrice de l'hallux valgus" (5). Les autres sont la résection du "bunion" et la remise en tension de la capsule articulaire médiale ;
- les différentes ostéotomies du premier métatarsien (dont la plus connue est le "Scarf", avec ou sans vis) permettent en premier lieu de réduire le metatarsus varus par effet de translation, et peuvent également corriger des troubles rotatoires en agissant dans les trois plans dans certains cas ;
- une ostéotomie de la première phalange de l'hallux peut y être associée pour améliorer la correction ;
- des gestes complémentaires peuvent être associés selon la présence à l'avant-plan ou non de métatarsalgies, de la mobilité de l'articulation métatarsophalangienne et de la présence ou non d'une griffe d'orteil (le plus souvent du deuxième rayon) ;
- en cas d'arthrose sévère de l'articulation métatarsienne associée, une arthrolyse représente le traitement le plus adapté ;
- il existe des techniques percutanées, sans avantage évident démontré à ce jour hormis de limiter significativement la taille des incisions (11).

En postopératoire, le temps de consolidation osseuse est d'approximativement six semaines. Selon les chirurgiens, une chaussure spécifique délivrée par un bandagiste sera prescrite ou non, le but étant de prendre appui rapidement après l'intervention.

Dans notre pratique un pansement élastique est confectionné avant la sortie du patient, celui-ci est renouvelé à chaque consultation.

Selon les préférences du chirurgien et du patient, de la kinésithérapie d'assouplissement des orteils peut être prescrite en postopératoire.

En termes de douleurs postopératoires, cette intervention est associée à des douleurs modérées à sévères. Les recommandations actuelles concernant l'antalgie sont

de s'en tenir aux antalgiques de classe I, associés à des anti-inflammatoires stéroïdiens pré ou peropératoire en l'absence de contre-indication, et de compléter par un bloc de cheville ou une infiltration peropératoire. Les dérivés opioïdes sont réservés aux douleurs réfractaires aux traitements précités (12).

La durée des douleurs est plutôt variable selon les patients, une gêne et un œdème sont généralement présents durant 3 à 6 mois.

Le délai moyen de retour au travail est de 6 semaines, et la reprise des sports légers à 8 semaines (13). Pour les sports à risque, nous préconisons un délai de 3 à 6 mois.

Dans notre expérience, un délai d'approximativement deux mois avant la reprise du travail est plus habituel.

Comme pour toute intervention chirurgicale, le tabac a un effet négatif sur les résultats et la cicatrisation : le temps de consolidation osseuse est augmenté de 43% auprès des patients fumeurs (14), il sera donc préférable de stopper la consommation avant la chirurgie.

Selon une méta-analyse récente, le taux de non-satisfaction serait de 10.6% et le taux de récurrence de 4.9% (15).

En revanche, l'intervention améliore la douleur des patients ainsi que leur qualité de vie, notamment sur les plans physique et social (16).

Les complications les plus classiques sont la récurrence ou l'hypercorrection, une infection du matériel, des métatarsalgies de transfert, une nécrose de la tête du premier métatarsien, une lésion iatrogène du nerf sensitif collatéral de l'hallux, une pseudarthrose de l'ostéotomie, l'arthrose secondaire ainsi que le syndrome douloureux régional complexe de type 1. Une autre étude suggère que les patients âgés "doivent être informés d'un taux de récurrence plus élevé" (17).

L'adaptation du chaussage doit idéalement être maintenue en postopératoire afin de minimiser les risques de récurrence.

## CONCLUSION

Le niveau de preuve reste plutôt faible à propos du traitement conservateur de l'hallux valgus. La diminution de la douleur apparaît plutôt probable, tandis que la diminution de l'angle de déviation reste incertaine (18).

Il n'en reste pas moins que la sagesse populaire recommandera bien sûr de tenter de soulager le patient de façon non invasive avant de se diriger vers une intervention chirurgicale, tel que cela est également recommandé par l'*American College of Foot and Ankle Surgeons* (19).

Même si le traitement conservateur n'a donc à ce jour pas démontré formellement d'efficacité concernant la limitation de la progression, des études futures pourraient venir contredire cette constatation.

En effet selon Ying, une combinaison d'exercices, d'un chaussage adapté, d'orthèses de séparation des orteils, et d'attelle nocturne semble plus prometteuse en termes de résultats. Il apparaît donc que le traitement conservateur de l'hallux valgus repose sur une combinaison de ces traitements (7).

En cas d'échec, la chirurgie reste le seul traitement agissant efficacement sur la déformation, et obtient un taux de satisfaction d'approximativement 80% (17).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'un patient consulte pour un hallux valgus, l'anamnèse récoltera les données suivantes : motif des plaintes, durée des symptômes, intensité de la douleur, conflit de chaussage, antécédents, éventuels traitements précédents ou en cours, attentes du patient.

Le traitement de première intention commence par une adaptation du chaussage par des chaussures à extrémité large, l'éviction des talons hauts, des semelles et/ou des orthèses, de la kinésithérapie, un reconditionnement, éventuellement des antalgiques de pallier I.

Tout cela n'ayant pas d'impact démontré sur l'évolutivité, il faut prévenir le patient qu'en cas de persistance des symptômes en présence d'un hallux valgus significatif, seule la chirurgie pourra permettre une correction pérenne, dont le taux de satisfaction correspond à +80%.

## QUESTIONS RÉPONSES

### *Pourquoi mon gros orteil part-il vers l'extérieur ?*

Il s'agit d'une déformation progressive causée par un déséquilibre entre les forces des muscles et ligaments stabilisateurs de l'orteil. Il s'agit d'une maladie fréquemment retrouvée au sein d'une même famille, favorisée par une hyperlaxité ligamentaire et l'association d'un métatarsien court et d'un orteil long.

La "bosse" du côté interne du pied est constituée par la tête du premier métatarsien, qui est déviée vers l'intérieur.

### *Est-ce fréquent ?*

Cette pathologie touche entre un quart et un tiers de la population, essentiellement les femmes.

### *Est-ce grave ?*

Non, tant que la peau du bunion n'est pas menacée, les seuls inconvénients étant une éventuelle douleur associée et le caractère progressif de cette pathologie.

### *Est-ce que cela peut revenir à la normale ? Peut-on éviter que cela s'aggrave ?*

Pas spontanément. Il n'est pas certain qu'en l'absence de chirurgie il soit possible de corriger le problème, néanmoins il existe des solutions d'attente.

### *Que peut-on faire actuellement ?*

Le premier réflexe est d'adapter le chaussage vers des chaussures à extrémités larges pour ne pas déformer l'avant-pied, éviter les talons hauts et maintenir une bonne hygiène de vie. Par ailleurs, certains spécialistes peuvent prescrire des orthèses ou des semelles, il peut être également utile de réaliser quelques séances de kinésithérapie.

### *Que faire si l'inconfort reste trop important ?*

Il faut dans ce cas consulter un chirurgien du pied pour discuter d'une éventuelle intervention chirurgicale.

### *Que va faire le chirurgien ?*

Le principe est de réaxer l'orteil, dans tous les cas le bunion sera réséqué. Dans la grande majorité des cas une ostéotomie est réalisée pour permettre la correction. Les fragments sont ensuite fixés avec ou sans matériel.

### *Quelles sont les suites de l'intervention ?*

Selon les chirurgiens, une chaussure spéciale est prescrite pour pouvoir poser le pied rapidement.

Il faut compter 6 semaines pour que l'os soit solide, une gêne et un œdème peuvent persister durant 3 à 6 mois.

### *Est-ce douloureux ?*

Comme toute intervention une douleur peut être présente, néanmoins à l'aide d'une antalgie adaptée cette douleur est généralement supportable.

### *Est-ce que cela peut revenir après l'intervention ?*

Cela est rare mais existe : le taux de récurrence est d'approximativement 5%

## RÉFÉRENCES

1. Mann RA, Coughlin MJ. Hallux valgus—etiology, anatomy, treatment and surgical considerations. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;(157):31–41.
2. Nix S, Smith M, Vicenzino B. Prevalence of hallux valgus in the general population: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2010;3:21.
3. Menz HB, Marshall M, Thomas MJ, Rathod-Mistry T, Peat GM, Roddy E. Incidence and Progression of Hallux Valgus: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2021;
4. Sánchez-Gómez R, Bengoa-Vallejo RB de, Losa-Iglesias ME, et al. Heel Height as an Etiology of Hallux Abductus Valgus Development: An electromagnetic Static and Dynamic First Metatarsophalangeal Joint Study. *Sensors (Basel).* 2019;19(6):E1328.
5. Valtin B, Baudet B, Curvale G, de Prado M, Martin Oliva X, Santamaria Fumas A. Hallux Valgus. In: *Pathologie du pied et de la cheville.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 114–74.
6. Hardy RH, Clapham JCR. Observations on hallux valgus; based on a controlled series. *J Bone Joint Surg Br.* 1951;33-B(3):376–91.
7. Ying J, Xu Y, István B, Ren F. Adjusted Indirect and Mixed Comparisons of Conservative Treatments for Hallux Valgus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3841.
8. Zirngibl B, Grifka J, Baier C, Götz J. Hallux valgus : Etiology, diagnosis, and therapeutic principles. *Orthopade.* 2017;46(3):283–96.
9. Torkki M, Malmivaara A, Seitsalo S, Hoikka V, Laippala P, Paavolainen P. Surgery vs orthosis vs watchful waiting for hallux valgus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(19):2474–80.
10. Streff A, Kuehl LK, Michaux G, Anton F. Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *Eur J Pain.* 2010;14(3):266–72.
11. Hernández-Castillejo LE, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Torres-Costoso A, Reina-Gutiérrez S, Martínez-Vizcaíno V. The effect of hallux valgus open and percutaneous surgery on AOFAS scale: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2021;30(4):957–66.
12. Korwin-Kochanowska K, Potié A, El-Boghdady K, et al. PROSPECT guideline for hallux valgus repair surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(9):702–8.
13. Ferrari J, Higgins JPT, Prior TD. Interventions for treating hallux valgus (abductovalgus) and bunions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000964.
14. Krannitz KW, Fong HW, Fallat LM, Kish J. The effect of cigarette smoking on radiographic bone healing after elective foot surgery. *J Foot Ankle Surg.* 2009;48(5):525–7
15. Barg A, Harmer JR, Presson AP, Zhang C, Lackey M, Saltzman CL. Unfavorable Outcomes Following Surgical Treatment of Hallux Valgus Deformity: A Systematic Literature Review. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(18):1563–73
16. Hernández-Castillejo LE, Martínez Vizcaíno V, Garrido-Miguel M, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa DP, Álvarez-Bueno C. Effectiveness of hallux valgus surgery on patient quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Acta Orthop.* 2020;91(4):450–6.
17. Goh GS, Tay AYW, Thever Y, Koo K. Effect of Age on Clinical and Radiological Outcomes of Hallux Valgus Surgery. *Foot Ankle Int.* 2021;42(6):798–804.
18. Hurn SE, Matthews BG, Munteanu SE, Menz HB. Effectiveness of Nonsurgical Interventions for Hallux Valgus: A Systematic Review and META ANALYSIS. *Arthritis Care & Research.* 2022;acr.24603.
19. Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR, et al. Diagnosis and treatment of First Metatarsophalangeal Joint Disorders. Section 1: Hallux valgus. *J Foot and Ankle Surg.* 2003;42(3):112–23

### Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## AFFILIATIONS

Service de Chirurgie orthopédique et traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain, B-1200, Bruxelles

### CORRESPONDANCE

DR. MAXIME FASSEAUX  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Chirurgie orthopédique et traumatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles



# Gonarthrose et le patient obèse: recommandations pratiques

Barbora Bocankova, Stéphanie Meirlaen, Emmanuel Thienpont

## Gonarthrosis in obese patients: practical recommendations

Obesity prevalence is rapidly growing and becoming a critical health issue, especially in developed countries. Obesity and life expectancy increase are the main reasons for the rising incidence of osteoarthritis (OA). Obese patients greatly benefit from surgical OA treatment and should therefore not be denied any intervention, including knee arthroplasty, regardless of their body mass index.

Conservative measures, such as lifestyle modification, exercise, and pharmacological treatment with systematic slow-acting drugs for OA (SYSADOA) like glucosamine sulphate, chondroitine sulphate or curcumine, topical or oral non-steroidal anti-inflammatory drugs, and intra-articular steroids or hyaluronic acid injections should be tried before resorting to knee surgery. Minimally invasive knee prosthesis, respecting soft tissue as much as possible, might be particularly beneficial for obese patients, reducing complication rates and improving outcome. However, further studies are needed to confirm this trend.

### KEY WORDS

Gonarthrosis, arthrosis, obesity, knee prosthesis, knee arthroplasty

**La prévalence de l'obésité monte rapidement et devient un problème sanitaire critique notamment dans les pays développés. L'obésité et l'augmentation de l'espérance de vie sont les facteurs principaux de l'incidence croissante de l'arthrose. Les patients obèses tirent un grand bénéfice du traitement de l'arthrose et aucun type d'intervention, y compris la prothèse de genou, ne devrait leur être refusé quel que soit leur BMI.**

**Des mesures conservatrices, comme le changement de mode de vie, l'exercice physique et le traitement pharmacologique par SYSADOA ('systematic slow-acting drugs for OA') comme la glucosamine, chondroïtine ou curcumine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques ou oraux, ainsi que les injections intra-articulaires de cortisone ou d'acide hyaluronique devraient être épuisés avant d'indiquer une intervention chirurgicale. Une prothèse de genou minimal-invasive (en respectant les tissus mous au maximum) pourrait être particulièrement avantageuse pour les patients obèses, diminuant ainsi les complications et améliorant le résultat clinique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.**

## What is already known about the topic?

Obesity is known to be a risk factor for osteoarthritis development, and it also has a negative impact on clinical outcome after knee arthroplasty.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'obésité impacte doublement les patients; non seulement elle augmente leur risque de développer de l'arthrose mais en plus, une fois traités par arthroplastie, leurs résultats sont moins bons.

## What does this article bring up for us?

This article brings practical and concrete up-to-date recommendations regarding knee osteoarthritis treatment, especially in obese patients.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article a comme but de présenter des recommandations pratiques et concrètes actualisées sur le traitement de la gonarthrose, y compris chez les patients obèses.

L'organisation mondiale de la santé (WHO) définit l'arthrose comme une maladie à long terme impliquant un amincissement du cartilage dans les articulations. Cette usure occasionne un frottement des os l'un contre l'autre, provoquant la raideur et la douleur de l'articulation atteinte (1). La douleur est le principal motif de consultation chez le médecin. Elle est présente notamment lors des activités quotidiennes ou lors du sport et elle peut souvent être soulagée par du repos. Jusqu'à 80% des patients ressentent une raideur articulaire et 25% sont limitées dans leurs tâches journalières (1). Patients atteints d'une arthrose peuvent en plus manifester d'autres symptômes généraux tels que la dépression et l'anxiété, des troubles du sommeil. Ainsi, l'arthrose représente une cause majeure de l'invalidité chez le sujet âgé à l'échelle mondiale et pèse lourdement sur les soins de santé et sur le système de protection sociale (1).

L'incidence de l'arthrose augmente mondialement par suite du vieillissement de la population. Les taux d'obésité croissent notamment dans les pays développés : en Europe 52% des adultes présentent une surcharge pondérale. En plus d'imposer une charge à la société, l'obésité augmente le risque individuel de développement de maladies chroniques comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, certains types de cancers ainsi que des problèmes psychologiques (2).

## SYMPTÔMES ET DIAGNOSTIC

La douleur arthrosique est une douleur nociceptive ; elle résulte de la stimulation mécanique directe ou de la stimulation constante des nocicepteurs par l'inflammation chronique (3). Chez certains patients, la douleur neuropathique peut y être associée ; elle est définie comme « la douleur provenant d'une lésion ou affection du système somato-sensoriel » (4). Elle peut être présente notamment dans le cas d'une atteinte de l'os sous-chondral vu son innervation très dense. Cette composante neuropathique est responsable de la douleur au repos et se présente comme des brûlures, picotements, engourdissement, sensibilité au toucher ou sensations de chocs électriques (5). Discerner une participation neuropathique à la douleur permet de distinguer les patients qui pourraient se montrer moins satisfaits par une éventuelle prothèse de genou (4).

Le diagnostic de l'arthrose est posé sur base de l'anamnèse investiguant la nature et l'évolution temporelle de la douleur, d'un examen clinique et de la radiographie de l'articulation atteinte. Des critères pour le diagnostic et la classification de l'arthrose de genou ont été développés par le collège américain de rhumatologie (ACR) en 1986 ; ces critères sont cliniques, biologiques et radiographiques (6) (Tableau 1).

**TABLEAU 1. Critères de classification d'une arthrose idiopathique de genou. Copié sans modifications de chez Altman et al. 1986(6) Licence d'utilisation issue par Copyright Clearance Center; numéro de licence 5362060465626**

Critères de classification d'une arthrose idiopathique de genou		
Clinique et laboratoire	Clinique et radiographique	Clinique†
Douleur de genou +	Douleur de genou +	Douleur de genou +
au moins 5 de 9 critères:	au moins 1 de 3 critères:	au moins 3 de 6 critères:
Âge >50 ans	Âge >50 ans	Âge >50 ans
Raideur <30min	Raideur <30min	Raideur <30min
Crépitation	Crépitation	Crépitation
Sensibilité de l'os au toucher	+	Sensibilité de l'os au toucher
Élargissement de l'os	Ostéophytes	Élargissement de l'os
Pas de chaleur à la palpation		Pas de chaleur à la palpation
VS<40mm/h		
FR<1:40		
LS A		
92% sensibilité 75% spécificité	91% sensibilité 86% spécificité	95% sensibilité 69% spécificité
*VS = vitesse de sédimentation des érythrocytes (Westergren), FR = facteur rhumatoïde ; LS A = liquide synovial arthrosique (transparent, visqueux ou numération leucocytaire <2,000/mm <sup>3</sup> )		
† Alternative de la catégorie clinique : 4 de 6 critères, avec 84% sensibilité and 89% spécificité.		

Bien entendu ces critères ont été développés avant que les modalités avancées de l'imagerie (tels que CT-arthrographie ou résonance magnétique) soient devenues plus accessibles. De plus, la radiographie présente plusieurs intérêts à part de déterminer la présence ou non d'ostéophytes ; classer l'arthrose et guider les décisions thérapeutiques et le planning chirurgical. C'est précisément la radiographie la modalité d'imagerie la plus utilisée parce qu'elle est pratique, peu coûteuse, largement disponible et très bien acceptée par les patientes et les cliniciens (7).

La classification radiologique de l'arthrose la plus souvent utilisée est celle de Kellgren-Lawrence (8). (Tableau 2) Les patients atteints d'une arthrose de grade III ou IV qui présentent une difformité de l'axe mécanique du membre inférieur (mesuré sur la goniométrie) de plus de 10° n'auront plus besoin d'autres examens. Par contre, ceux présentant un alignement normo axé (donc moins de 10°) devraient bénéficier d'une imagerie approfondie, comme l'IRM ou l'arthroscanner, afin d'évaluer l'état cartilagineux de chacun des trois compartiments du genou (fémoro-tibial interne, fémoro-tibial externe et fémoro-patellaire).

**TABEAU 2. Classification de Kellgren-Lawrence (8)**

Classification de Kellgren-Lawrence	Rétrécissement de l'espace articulaire	Formation des ostéophytes	Sclérose sous-chondrale	Difformité des extrémités osseuses
<b>Grade I</b>	douteux	possible	aucune	aucune
<b>Grade II</b>	possible	définitive	aucune	aucune
<b>Grade III</b>	définitive	modérée	débutante	possible
<b>Grade IV</b>	sévère	larges	marquée	définitive

Il est important de noter que les radiographies doivent être effectuées en charge, vu que l'axe mécanique du membre inférieur peut être différent par rapport à une radiographie faite en décubitus dorsal ; notamment chez les patients atteints d'une arthrose de grade III ou IV selon Kellgren-Lawrence (9).

La résonance magnétique (IRM) n'est actuellement pas largement utilisée pour le diagnostic de l'arthrose en raison de son coût élevé, de sa disponibilité limitée et de la longue durée que requiert son exécution. Mais elle offre d'immenses avantages par rapport à la radiographie : haute précision, non-irradiante, visualisation excellente des tissus mous (épaisseur, volume et composition du cartilage, pathologies méniscales, synovite, épanchement articulaire etc.) et une très bonne corrélation avec la gravité clinique de la maladie. De plus, l'IRM est capable de dépister des signes précoces d'arthrose qui ne doivent pas être confondus avec le vieillissement normal de cartilage (7).

Le scanner (CT) permet une visualisation excellente des structures osseuses, mais le contraste au niveau des tissus mous est faible. C'est un examen relativement rapide, moins coûteux et plus facilement disponible que l'IRM. En injectant un produit de contraste (arthro-CT), une lésion des structures intra-articulaires (méniscale ou cartilagineuse) peut être parfaitement démontrée. En revanche, l'arthro-scanner comporte des risques associés au produit de contraste (allergie) et à la nature invasive de l'examen. De plus, la dose de rayonnements ionisants est beaucoup plus élevée qu'en radiologie standard (7).

D'autres modalités d'imagerie, telle que la médecine nucléaire, ne sont actuellement pas recommandés pour diagnostiquer l'arthrose de genou.

En résumé, conformément aux recommandations des sociétés scientifiques, la radiographie (antéro-postérieure et de profil en charge, une incidence fémoro-patellaire à 30° de flexion) reste l'examen de choix suivi par la résonance magnétique. Le scanner peut être utilisé en deuxième intention si les résultats de la radiographie sont douteux ou atypiques.

## TRAITEMENT

À ce jour, il n'existe pas d'intervention permettant de guérir l'arthrose, mais on peut efficacement en contrôler les symptômes. Le développement d'un plan de traitement global comprenant des interventions éducatives, comportementales, psychologiques, physiques, pharmacologiques et chirurgicales, s'avère nécessaire en tenant compte de l'état de santé et les antécédents médicaux ainsi que des convictions personnelles et des préférences des patients (10). L'objectif du traitement est donc de diminuer les symptômes, notamment la douleur, et aussi de ralentir l'évolution de la maladie (11).

## TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

L'efficacité du traitement non pharmacologique est généralement considérée comme faible, mais il est dépourvu de risques. Ce type de traitement est

actuellement largement sous-utilisé dans le milieu clinique (11). Les mesures ayant pour but d'améliorer le moral, de diminuer le stress, de contrôler le poids et d'améliorer la condition physique peuvent contribuer à la réussite globale du traitement de l'arthrose (10).

L'exercice en tant que partie intégrale du traitement est recommandé dans toute la littérature scientifique. N'importe quel type d'exercice selon les préférences et l'accès du patient peut être efficace et d'autant plus dans un milieu supervisé (par un kinésithérapeute). Spécifiquement le Tai Chi montre un impact particulièrement positif sur la douleur, la fonction articulaire, la stabilité ainsi que le bien-être psychosocial (10).

La perte de poids chez le patient obèse est l'autre aspect clef de la gestion de l'arthrose. L'effet clinique est positivement corrélé à la magnitude de la perte pondérale (11).

Une canne peut être fortement recommandée chez les patients avec une déambulation altérée. Il existe également une forte recommandation pour l'emploi des attelles de genou ; elles peuvent retarder la nécessité de la chirurgie et considérablement améliorer la qualité de vie tout en étant bon marché (10).

## TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Le Paracétamol a historiquement été prescrit en première intention pour la douleur arthrosique, Compte tenu des effets indésirables (EI) il peut être donné comme analgésie de sauvetage, à court terme et au dosage de 3g/jour maximum.

Actuellement, c'est les « systematic slow-acting drugs for OA » (SYSADOA) qui sont recommandés en première intention pour l'arthrose (11). Ce groupe de médicaments comprend les substances comme la Glucosamine, la Chondroïtine et de la Curcumine. Le mécanisme d'action est la stimulation de synthèse des glycosamineglycanes (un des composants principaux de cartilage) et majoration de l'expression de collagène de type II ainsi que restriction de leur dégradation en régularisant la production de cytokines inflammatoires. Des multiples études prouvent leur efficacité supérieure tout en ayant un taux d'EI égal à ceux des placebo. Spécialement la Chondroïtine sulfate (CS) et la Glucosamine sulfate cristalline (pCGS) de qualité pharmaceutique, traitent la douleur et troubles fonctionnels aussi bien que les AINS. Les doses recommandées sont 1500mg de pCGS et 800mg de CS une fois par jour; cependant leur emploi simultané est contre-indiqué vu que la CS perturbe l'absorption de la GS (12).

En complément de ce traitement de base, l'emploi des AINS topiques est recommandé ; leur efficacité sur la douleur et sur la fonction articulaire est plus élevée que celle du placebo (notamment celle de patches de Diclofénac). Certes, des effets indésirables existent (particulièrement des réactions cutanées), mais le risque des EI systémiques est beaucoup moins important par rapport aux AINS oraux (11).

En deuxième intention, ce sont les AINS oraux qui seront prescrits. Leur efficacité dans le traitement de la douleur arthrosique est modérée. Puisque la prise des AINS est associée avec des EI potentiellement graves (gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires), leur prescription se limitera à la dose la plus petite pour la durée la plus courte possible. Spécifiquement, le Celecoxib en dose de 200mg par jour est l'AINS de choix vu son profil risques-avantages relativement favorable (11).

Le traitement intra-articulaire peut être envisagé chez les patients avec contre-indications aux AINS oraux ou dans le cas de symptomatologie persistante malgré un traitement de base bien conduit. L'efficacité de l'acide hyaluronique (HA) a été largement démontré dans la littérature ; il permet de diminuer les besoins antalgiques et de considérablement retarder la chirurgie (13). À part des réactions locales transitoires, l'inconvénient principal est le long délai d'action (4 à 8 semaines) ainsi que le fait que l'injection doit être exécutée par un professionnel de soins de santé (idéalement 2 à 4 fois), ce qui augmente le coût de cette procédure (11). Il est important de noter, que l'injection de le HA n'est pas recommandée pendant la phase inflammatoire aiguë ; ce sont alors les corticoïdes qui seront choisis vu leur meilleur effet à court-terme pour soulager un patient souffrant davantage (10).

Les opioïdes représentent l'ultime traitement pharmacologique de la douleur réfractaire. Ils peuvent considérablement réduire la douleur arthrosique. Cependant leur prise est associée avec un très haut risque d'EI, une mauvaise tolérance et un taux élevé d'arrêt de traitement. C'est pourquoi, la prescription d'opioïdes n'est recommandée que dans les rares cas d'arthrose intensément douloureuse, et ce à très court-terme pour éviter l'accoutumance. L'opioïde de choix est le Tramadol (10).

## TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement ultime de la gonarthrose de stade terminal est la chirurgie. Elle est indiquée en présence d'une douleur sévère réfractaire et d'une diminution significative de la qualité de vie. De plus l'arthrose doit avoir été objectivée à l'imagerie et s'être avérée rebelle à tout traitement conservateur (11). Selon le nombre des compartiments

atteints, une prothèse totale ou uni-compartmentale peut être proposée.

La prothèse totale de genou (PTG) est la principale intervention réalisée pour l'arthrose en Belgique, mais aussi mondialement. Le taux d'utilisation de la PTG monte en flèche ces dernières années à cause du vieillissement démographique et l'incidence montante de l'obésité; de plus, une augmentation supplémentaire est attendue dans les années qui viennent.

Une partie des patients atteints d'une gonarthrose sont éligibles pour une prothèse unicompartmentale (PUC): ceux souffrant d'arthrose d'un seul compartiment et avec un ligament croisé antérieur intact. La PUC présente des avantages marqués par rapport à la PTG: une mortalité diminuée, une durée de séjour plus courte, moins de complications et une meilleure fonction articulaire absolue. Par contre, la survie de la PUC est inférieure à long-terme et le taux de révisions est plus élevée par rapport à la PTG. Cette différence peut être expliquée par la proportion de PUC qui sont converties en PTG mais aussi par l'âge plus jeune des patients opérés de PUC. En effet, cette population plus jeune est plus active, ce qui exerce une pression plus élevée sur la prothèse. De plus, leur degré d'attente fonctionnelle est plus élevé. La sélection adéquate des patients éligibles reste dès lors cruciale (14).

La prothèse de genou chez le patient obèse pose une difficulté particulière. L'obésité augmente non seulement le risque de nécessiter la PTG (un patient avec un BMI >40 présente 32 fois plus de risques qu'un autre) mais aussi le taux de mortalité, de révision et de complications peri- et post-opératoires, dont notamment l'infection peri-prothétique (3 fois plus de risque chez le patient avec un BMI >40). Dans le passé, l'obésité a même été considérée une contre-indication pour la mise en place d'une PUC. Le patient obèse encourt 1,5 fois plus de risque de nécessiter une révision et présente un taux de complications élevé après une PUC comme après une PTG (15). En outre, l'obésité morbide peut poser une difficulté technique pendant l'opération. L'épaisseur de la couche de graisse sous-cutanée peut restreindre le champ de vision. Ceci peut engendrer des difficultés d'exposition des surfaces articulaires, d'exécution des coupes et finalement de positionnement des implants. La malposition des implants peut être la raison de l'échec et imposer une révision de la prothèse qui peut consister en la conversion vers une prothèse totale (15). Pourtant, tous les patients qui ont bénéficié d'une PTG ou d'une PUC ressentent une amélioration en termes de fonction articulaire et de qualité de vie indépendamment de leur BMI. C'est pourquoi le BMI seul ne devrait pas être considéré comme une contre-indication à la mise en place d'une prothèse de genou, mais les patients doivent être informés sur les

complications potentielles liées à l'obésité et ils doivent être encouragés de perdre du poids au préalable (16). Il n'existe pas encore beaucoup de littérature sur l'effet de la prothèse de genou par voie d'abord mini-invasive. Notons que les quelques études récentes montrent un taux réduit d'infections et de lésions des tissus mous permettant aux patients obèses d'accéder à des résultats similaires à ceux des patients non-obèses (17).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- L'anamnèse et l'examen clinique restent primordiaux dans le diagnostic de l'arthrose de genou. La douleur mécanique et inflammatoire, parfois neuropathique doit être documentée.
- La radiographie (antéro-postérieure, profil en charge et une incidence fémoro-patellaire à 30° de flexion) est l'examen d'imagerie de choix pour le patient suspect de gonarthrose. Si la gonarthrose n'est pas terminale (donc grade I à III selon la classification de Kellgren-Lawrence), la radiographie peut être suivie d'une résonance magnétique ou un arthro-CT pour évaluer la maladie focale ou la pathologie méniscale.
- Le traitement non-pharmacologique peut nettement améliorer le bien-être général et diminuer la nécessité du traitement pharmacologique et chirurgical: l'exercice (sous supervision) ou simplement le vélo d'appartement et la perte de poids en sont les mesures les plus décisives.
- Le traitement pharmacologique de première intention en phase non algique, ni inflammatoire sont les SYSADOA (1500mg de la Glucosamine sulfate cristalline de qualité pharmaceutique une fois par jour) combiné avec une Curcumine, suivi par les NSAIDs topiques puis oraux à court-terme (p.e. Celecoxib 200mg par jour) et les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (2 à 4 fois) ou de corticoïdes dans la phase aigüe de la maladie. Le paracétamol peut être recommandé pour une courte durée en phase très aigüe d'arthrose. Les opioïdes ne sont recommandés que dans les cas exceptionnels pour traiter la douleur intense à très court-terme pour éviter l'accoutumance.
- Le traitement chirurgical par prothèse chez le patient obèse, si indiqué, doit être proposé indépendamment de son BMI. Le patient doit être informé des complications potentielles liées à l'obésité (un taux élevé des complications peri- et post-opératoires, ainsi qu'un résultat potentiellement médiocre) et il doit être encouragé à perdre du poids au préalable.

## RÉFÉRENCES

1. Wittenauer R, Smith L, Aden K. Update on 2004 Background Paper 6.12 Osteoarthritis. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation." 2013
2. Eurostat. Overweight and obesity-BMI statistics Statistics Explained. 2014
3. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T, Shigemura T, *et al.* Existence of a Neuropathic Pain Component in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *Yonsei Med J.* 2012 Jul 7;53(4):801.
4. Hasegawa M, Tone S, Naito Y, Sudo A. Possible Neuropathic Pain in Patients with Osteoarthritis of the Knee Before and After Total Knee Arthroplasty. *J Pain Res.* 2021;14:3011–5.
5. Polat CS, Doğan A, Sezgin Özcan D, Köseoğlu BF, Koçer Akselim S. Is There a Possible Neuropathic Pain Component in Knee Osteoarthritis? *Arch Rheumatol.* 2017 Dec 1;32(4):333.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–49.
7. Lee LS, Chan PK, Fung WC, Chan VWK, Yan CH, Chiu KY. Imaging of knee osteoarthritis: A review of current evidence and clinical guidelines. *Musculoskeletal Care.* 2021 Sep 1;19(3):363–74.
8. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Aug 1;474(8):1886.
9. Paternostre F, Schwab PE, Thienpont E. The difference between weight-bearing and non-weight-bearing alignment in patient-specific instrumentation planning. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2014 Mar;22(3):674–9.
10. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149–62.
11. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, *et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec 1;49(3):337–50.
12. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep 1;76(9):1537–43.
13. Delbarre A, Amor B, Bardoulat I, Tetafort A, Pelletier-Fleury N. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis – A Cox model analysis. *PLoS One.* 2017 Nov 1;12(11):e0187227.
14. Price AJ, Dodd CAF, Svard UGC, Murray DW. Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty in patients younger and older than 60 years of age. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Nov;87(11):1488–92.
15. Ng HJH, Loke WJ, James WLH. The Influence of Obesity on Unicompartmental Knee Arthroplasty Outcomes: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg.* 2021 Nov;9(6):618.
16. Boyce L, Prasad A, Barrett M, Dawson-Bowling S, Millington Steven, Hanna SA, *et al.* The outcomes of total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a systematic review of the literature. 2019;139:553–60.
17. Chalidis BE, Petsatodis G, Christodoulou AG, Christoforidis J, Papadopoulos PP, Pournaras J. Is obesity a contraindication for minimal invasive total knee replacement? A prospective randomized control trial. *Obes Surg.* 2010 Dec;20(12):1633–41.

### Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt par rapport au contenu de cet article.

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint Luc, Orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, B-1200 Bruxelles

### CORRESPONDANCE

PR. EMMANUEL THIENPONT  
Cliniques universitaires Saint Luc  
Orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur  
Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles



Médecine et religions  
Mort de Jésus du point de vue  
physiopathologique

Point de vue  
Il était une fois... les trans

Interview  
Professeur Michel Jadoul

Art et Médecine  
L'intelligence des mains



## EDITORIAL

### AMA CONTACTS 124 MARS 2023

#### EDITORIAL

Martin Buyschaert ..... 193

#### MÉDECINE ET RELIGIONS

Mort de Jésus du point de vue  
physiopathologique

Christian Brohet ..... 194

#### POINT DE VUE

Il était une fois .... les trans

Jean-Yves Hayez ..... 200

#### INTERVIEW

Dialyse, un défi écologique

Pr. Michel Jadoul ..... 203

#### ART ET MÉDECINE

L'intelligence des mains

Carl Vanwelde ..... 204

#### LIVRES LUS

Un chirurgien à ma table

Carl Vanwelde ..... 206

Ados en quête de sens

Carl Vanwelde ..... 207

Ce premier Ama Contacts de l'année 2023 se veut dense et éclectique dans son contenu. C'était l'ambition de son Comité de Rédaction que viennent de rejoindre ou vont rejoindre prochainement plusieurs collègues anciens et moins anciens : Christian Brohet, Roger Detry, Dominique Lamy et Frédéric Thys. Ils vous apportent déjà, ou vous apporteront, leur expérience, leur compétence et leur regard qui enrichiront encore notre revue. Nous les remercions de tout cœur pour leur engagement, leur investissement et leur dynamisme rédactionnel.

Merci aussi à Dominique Pestiaux qui a décidé, après de longues années de présence, de se retirer de notre Comité. Nous espérons encore pouvoir compter, demain, sur sa collaboration.

Vous lirez dans cet Ama Contacts un article signé par C. Brohet consacré à « La mort de Jésus du point de vue physiopathologique ». Il nous semblait que le temps de Pâques était un moment privilégié pour publier ce très bon texte.

Merci aussi à Y. Hayez qui apporte, dans son article, l'éclairage du médecin – scientifique et humaniste – sur la « déconstruction des genres » mis en avant par d'autres. Son analyse est claire et pertinente. Rationnelle et humaine. Elle ne peut nous laisser indifférent à une certaine « érosion des contours ».

Quant à M. Jadoul, il aborde un sujet essentiel d'actualité « Dialyse et défi écologique » dans son domaine d'expertise.

Vous apprécierez aussi les commentaires très personnels et l'analyse si précieuse de C. Vanwelde qui a lu pour vous deux ouvrages écrits par deux « anciens », dans des champs très différents de la médecine.

L'Ama Contacts est votre Journal. Il reste intégré à Louvain Médical. N'hésitez pas à nous faire part de vos remarques et de vos souhaits.

Nous avons besoin de votre soutien pour persévérer.

Merci pour votre fidélité !

*Martin Buyschaert*

#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### \*BUREAU 2021

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

#### EDITEUR RESPONSABLE

Martin Buyschaert  
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 »



# Mort de Jésus du point de vue physiopathologique

Christian Brohet

Jésus de Nazareth, nommé Jésus-Christ après sa mort et sa résurrection, est vénéré comme étant le Fils de Dieu par des centaines de millions de croyants de par le monde. Il n'en reste pas moins un personnage historique qui a vraiment existé. Plus personne, même parmi les athées et les agnostiques, ne met en doute la réalité de la plupart des événements de sa vie terrestre tels qu'ils sont rapportés par la source principale que sont les évangiles canoniques, les trois synoptiques (Marc, Matthieu et Luc) et le quatrième évangile, celui de Jean. Une abondante recherche exégétique a été appliquée à cette source, ainsi qu'à d'autres écrits (les Actes des Apôtres, les lettres de Paul, les évangiles apocryphes, des auteurs de l'antiquité juive et romaine...). Tout ce matériel a servi de base à la confection de plusieurs biographies de Jésus, dont les plus connues (et controversées !) sont celles d'Ernest Renan et de Daniel Rops. Parmi nos contemporains, l'historien bien connu Jean-Christian Petitfils a publié en 2011 un remarquable ouvrage qui représente une somme en matière de biographie, simplement intitulé « Jésus » (1). Ce livre a servi de base informative pour cet article qui s'intéresse aux circonstances de la mort physique de Jésus sur la croix, avec l'objectif d'analyser les mécanismes physiopathologiques ayant mené à son décès.

Mon intérêt concernant cette question fut suscité par la publication le 21 mars 1986 dans la revue médicale américaine JAMA d'un article intitulé « On the Physical Death of Jesus Christ » par trois auteurs : WD Edwards (anatomopathologiste), WJ Gabel (dessinateur médical) tous deux de la Mayo Clinic et FE Hosmer, pasteur de l'église Méthodiste au Minnesota, USA (2). Cet article décrit de manière saisissante les diverses souffrances infligées à Jésus tout au long de sa Passion et propose des explications scientifiquement plausibles aux mécanismes à l'oeuvre pour expliquer son décès.

Nos connaissances dans ce domaine se sont considérablement enrichies suite aux investigations menées sur une pièce unique : le linceul de Turin, un drap de lin datant du premier siècle, qui a enveloppé le corps d'un homme crucifié et qui, plus que probablement, est le vrai linceul de Jésus. L'histoire et l'analyse de ce linceul font également l'objet d'une publication récente (2022) du même auteur, J-C Petitfils, sous le titre « Le Saint Suaire de Turin », avec le sous-titre « Témoin de la Passion de Jésus-Christ » (3). La question du linceul de Turin sera plus spécifiquement abordée dans un prochain article de cette revue.

Examinons maintenant, du point de vue historique et médical, les événements successifs qui se sont produits au cours de la Passion de Jésus.

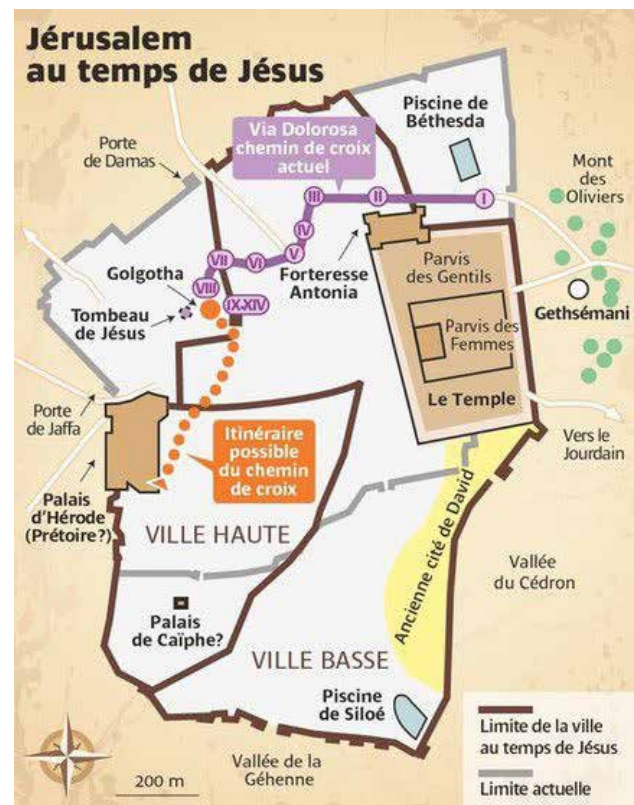


Figure 1 Carte de Jérusalem au temps de Jésus.

## Agonie de Gethsemani et arrestation de Jésus

Au moment d'entrer dans sa passion, Jésus est âgé de 37 ans. Vraisemblablement né en l'an 7 avant notre ère, il est arrêté et jugé par les autorités religieuses juives le soir et la nuit du jeudi 13 de nisan (6 avril), jugé par les Romains et crucifié le lendemain vendredi 14 nisan (7 avril) de l'an 30. Jésus paraît un homme vigoureux, dans la force de l'âge, mesurant plus de 1m80 (jusqu'à 1m95 selon une publication récente) (4) et pesant 90 kg, le visage allongé de type sémite, avec une barbe de taille moyenne et une longue chevelure tombant sur les épaules, séparée par une raie au milieu de la tête.

Sachant sa fin proche, et conscient des terribles souffrances qu'il allait endurer, Jésus fut saisi d'une profonde angoisse alors qu'il se reposait accompagné de quelques disciples dans le jardin de Gethsemani, au pied du mont des oliviers, au nord-est en dehors des murs de Jérusalem (fig.1). Il n'est pas certain que cette scène de « l'agonie de Gethsemani » se soit produite après le repas (la dernière cène) qui a réuni Jésus et ses disciples dans la maison de l'apôtre Jean, mais, selon Jean lui-même, plutôt avant ce repas. Quoi qu'il en soit, c'est à cet endroit que se situe la scène appelée « agonie de

Gethsemani ». Jésus est en proie à une angoisse existentielle, demande à Dieu son père de lui épargner les souffrances à venir, pour finalement se soumettre à sa volonté et accepter sa destinée. L'évangéliste Luc, qui est médecin, décrit un épisode frappant montrant Jésus transpirant à cause de son état d'anxiété et que « sa sueur devint comme des gouttes de sang qui coulaient jusqu'à terre » (Luc 22, 43-44). Certains exégètes ont considéré que cette sueur sanglante pouvait représenter un cas d'*hématidrose*, c'est-à-dire une hémorragie des glandes sudoripares qui fragilise la peau et qui peut se produire dans des cas très rares de personnes soumises à un stress émotionnel intense. Cependant, cette transsudation d'hémoglobine dans la sueur ne s'est vraisemblablement pas accompagnée d'une hypovolémie significative, car la perte de sang a dû être minime et, de toute façon, Luc a simplement comparé la sueur qui tombait sur le sol à des gouttes de sang. Ce phénomène a toutefois pu affaiblir Jésus et lui provoquer, dans la nuit froide, des frissons.

Après la dernière cène, Jésus et ses disciples se retirent de nouveau dans le jardin des oliviers et c'est là que Jésus sera arrêté sur ordre des autorités religieuses juives. Peu après minuit, un groupe composé de soldats de la garde du temple porteurs de glaives et de domestiques munis de lanternes, de torches et de gourdins, mené par Jonathan, fils du grand-prêtre honoraire Hanne, s'emparent de Jésus et l'amènent, ligoté comme un malfaiteur, jusqu'au palais du vieil Hanne.

### Comparution devant Hanne

Le grand prêtre honoraire, bien que déposé par les Romains en l'an 15, restait très respecté par les Juifs et gardait son ascendant sur le grand prêtre en exercice, son gendre Caïphe. C'est donc dans la demeure privée de Hanne qu'est transféré Jésus pour y être interrogé. Les trois auteurs des évangiles synoptiques (Matthieu, Marc et Luc) se sont trompés en présentant cette comparution devant Hanne comme une séance officielle du Conseil religieux suprême, le Sanhédrin. En fait, Jésus n'a jamais comparu devant le Sanhédrin qui n'aurait pu se réunir en pleine nuit, certainement pas la veille d'une grande fête, la Pâque Juive. C'est pendant cette séance d'interrogatoire chez Hanne que Jésus reçut les premiers coups. Suite à l'accusation de blasphème proférée par le grand-prêtre, les gardes se mirent à lui bander les yeux, lui crachèrent au visage et lui assénèrent des coups de poing, lui demandant s'il savait qui le frappait. C'est donc plus qu'une gifle qui s'abattit sur Jésus. La traduction grecque évoque même un coup porté avec un bâton ou une grosse baguette. Sur le linceul de Turin, et aussi sur une autre relique, le suaire d'Oviedo, on observe la présence d'une tuméfaction à la base du nez du côté droit, à la jonction avec le dessus de la joue, qui pourrait être la preuve d'une fracture de l'arête cartilagineuse du nez. Cette blessure aurait pu également se produire lors de l'une des chutes de Jésus en route vers le calvaire, mais alors elle ne se serait pas produite à cet endroit de la face. Donc, cette séance d'interrogatoire informel devant Hanne aura été l'occasion d'outrages ayant provoqué des lésions corporelles. On lui a probablement même arraché une partie de la barbe comme le montre l'image du linceul... Au terme de cette séance chez Hanne, les gardes menèrent Jésus dans la cour où il croisa l'apôtre Pierre qui venait de

le renier à trois reprises, et de là, chez le grand-prêtre en exercice, Caïphe, où il passa la nuit, enfermé dans un cachot. Au petit matin Hanne et Caïphe entourés de leurs serviteurs conduisirent Jésus à la résidence de Ponce-Pilate, le préfet romain de Judée. En effet, il n'était pas permis aux Juifs d'exécuter une sentence de mort, ils devaient pour cela faire juger le coupable par un tribunal romain. Caïphe entretenait de bonnes relations avec Ponce-Pilate et espérait bien le convaincre de condamner à mort cet agitateur.

### Le procès romain

A la pointe du jour du vendredi 14 de nisan, Jésus fut donc amené au lieu du jugement, l'ancien palais d'Hérode le grand où il comparut devant Pilate à qui il fut présenté, non comme un blasphémateur, mais comme un agitateur politique, se proclamant roi et défiant ainsi l'autorité romaine. Pilate qui ne comprenait rien à la religion hébraïque, qui n'avait que mépris pour les autorités religieuses juives, interrogea Jésus et ne trouva pas de motif suffisant pour le condamner. Il eut alors l'idée de solliciter l'avis de Hérode Antipas, tétrarque et souverain de Galilée d'où était issue la lignée davidique, clan dont faisait partie la famille de Jésus. Le palais de Hérode était situé à mi-distance entre le temple et le palais du gouverneur romain. Hérode fut déçu du mutisme de Jésus et le renvoya illico chez Ponce-Pilate, après l'avoir revêtu d'un superbe manteau blanc, puisqu'il se prétendait roi !

De retour chez Pilate, Jésus ne s'exprimera plus guère. Pilate, toujours convaincu de l'absence de motif pour le condamner, propose de l'échanger contre Barrabas, un criminel de droit commun. La foule, manipulée par les autorités religieuses juives, demande la libération de Barrabas et le crucifiement de Jésus. Pilate refuse de céder et décide de soumettre Jésus à une séance de flagellation dans le but d'apitoyer la foule et les autorités. Cette sentence doit ici être considérée comme un châtiment en soi, et non comme la simple flagellation précédant un crucifiement, car la condamnation à mort n'a pas encore été prononcée.

### La flagellation

La flagellation romaine était une procédure préalable à toute exécution et devait respecter des règles bien codifiées. Seuls, en étaient exemptés les femmes, les sénateurs et les soldats (sauf en cas de désertion). Les condamnés à la crucifixion étaient fouettés une vingtaine de fois dans le but de les affaiblir. Dans le cas de Jésus, ce seront 120 impacts qui seront observés (ce qui correspond à plus de 60 coups de fouet) principalement sur les épaules, le dos et les jambes. Le supplice eut lieu dans une cour attenante au prétoire. Le fouet est un *flagrum taxilatum* constitué d'un court manche en bois de 60 cm de long se prolongeant par deux lanières de cuir munies à leur extrémité, soit par de petits osselets d'astragale de mouton, soit par des petites billes métalliques reliées par une barre transversale ressemblant à de petits haltères. Sur le linceul de Turin, les taches de sang au niveau de la face postérieure du tronc ont effectivement cette forme d'haltères (fig.2).

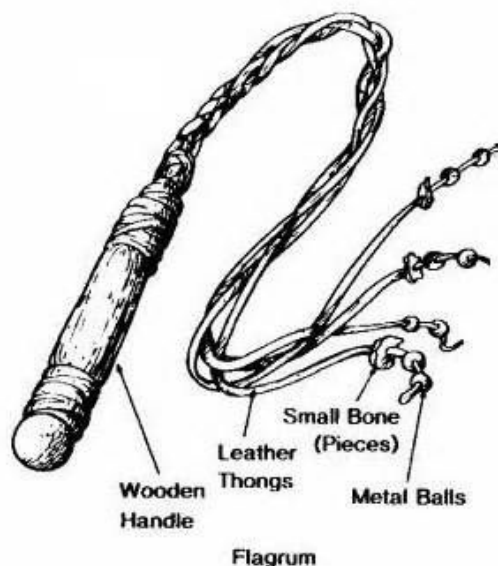


Figure 2 dessin d'un « flagrum taxilatam » romain : manche en bois, lanières de cuir, petites billes métalliques, éventuellement osselets.

Le condamné était dénudé et attaché, les bras levés, contre une surface verticale, généralement une colonne, et un ou deux exécutants procédaient à la flagellation. Pour Jésus, il est possible qu'un seul bourreau ait suffi : placé à un mètre environ du supplicié, il frappait le côté droit par des coups directs et le côté gauche par des coups de revers (fig.3). La flagellation de Jésus aura duré une dizaine de minutes à raison d'un coup environ toutes les 10 secondes. De nouveau le linceul de Turin nous renseigne sur l'atrocité du supplice. La plupart des coups s'observent sur le dos, les épaules et la face postérieure des jambes, très peu sur les avant-bras et le ventre car il fallait éviter la zone précordiale au risque d'entraîner la mort. A chaque coup de fouet, les billes métalliques déchiraient profondément la peau et les tissus sous-cutanés, jusqu'à léser les muscles et provoquer d'abondantes pertes de sang. On a calculé que la peau et les muscles avaient été lésés sur près de 900 cm<sup>2</sup>. La douleur atroce et l'hémorragie diffuse entraînaient un début de choc hypovolémique qui va conditionner la durée de la survie sur la croix. De plus, la respiration est difficile à cause de la contusion thoracique, des épanchements pleuraux et péricardiques sont en train de se constituer et les reins sont en voie de destruction (« crush syndrome »).



Figure 3 Séance de flagellation romaine.

Au terme de cette séance de flagellation, Pilate laissa Jésus entre les mains de ses soldats qui s'amusaient à humilier davantage ce prétendu « roi des Juifs » ! Ils le frappèrent au visage et lui crachèrent dessus, le revêtirent d'une chlamyde rouge, lui placèrent un roseau en guise de sceptre dans la main droite et lui confectionnèrent une couronne d'épines. Pour ce « couronnement », les soldats utilisèrent un cercle de joncs entrelacés (pour ne pas se piquer) dans lequel ils plantèrent les branches d'un arbuste épineux de la région méditerranéenne, *Gundelia tournefortii*. A coups de bâton, ils lui enfoncèrent cette couronne ou bonnet épineux sur la tête et les longues épines acérées pénétrèrent profondément dans la peau. L'examen du linceul a dénombré 13 perforations du cuir chevelu sur le front et le devant de la tête, vingt dans la région occipitale.

Cette séance abjecte de torture a certainement dépassé le souhait de Pilate. Il va alors amener cette pauvre loque humaine devant la foule et les dignitaires religieux dans l'espoir de les amadouer. C'est la fameuse scène de *l'Ecce Homo*. Dans son livre, Jean-Christian Petitfils décrit de façon saisissante l'aspect que présente Jésus : « Dans un état d'épuisement total, Jésus, défiguré, ruisselant de sang, s'avance en silence, chancelant, frissonnant, coiffé de la couronne d'épines et revêtu du manteau rouge. Décharné et hagard, couvert de lésions et d'écorchures, pouvant à peine respirer, il porte en lui toute la souffrance du monde. Son corps n'est que douleur. La moitié de son visage est déformée, depuis l'œil jusqu'à la mâchoire. Il n'a ni mangé, ni bu, ni dormi depuis la veille au soir. Voici l'homme ! » A sa grande surprise, Pilate constate que la foule continue à réclamer la peine de mort pour Jésus. Comme il ne semblait toujours pas décidé à prendre cette décision, les dignitaires juifs menacèrent Pilate d'en référer à l'empereur Tibère et d'accuser Pilate de protéger un ennemi de Rome. Pilate, à ce moment, prit peur et se résolut à livrer Jésus à sa soldatesque pour qu'ils procèdent à sa crucifixion.

## Le crucifiement

L'exécution d'un condamné à mort par crucifixion ne fut pas inventée par les Romains, mais bien avant, par les Perses sous Darius qui fit exécuter trois mille babyloniens. Le procédé fut adopté par les Carthaginois, les Grecs et Macédoniens (Alexandre Le Grand), et la plupart des peuples de l'antiquité. Chez les Juifs, Hérode Le Grand avait aboli ce mode de supplice. Mais les Romains en avaient fait un mode très courant d'exécution, à chaque tentative de sédition ou turbulence publique, ils n'hésitaient pas à y recourir : il suffit de se rappeler le sort des six mille esclaves sacrifiés pour avoir suivi Spartacus et crucifiés le long de la via Appia.

Le principe de la crucifixion était de produire une mort lente et extrêmement douloureuse. Selon Cicéron et Sénèque, c'était le plus atroce, le plus cruel des supplices. La loi romaine interdisait de l'appliquer aux citoyens romains, excepté aux soldats déserteurs. Il était réservé aux esclaves, aux étrangers et aux pires des criminels.

Plutôt que la croix latine telle que représentée dans pratiquement toute l'iconographie religieuse et nos crucifix, où le sommet de la pièce verticale (le *stipex crucis*) surplombe la traverse horizontale (le *patibulum*), la croix

utilisée par les soldats romains fut très probablement la croix dite *en tau*, c'est-à-dire une croix basse (*crux humilis*) dont la barre transversale vient s'encaster dans le *stipex* au moyen d'une mortaise et d'un tenon. De cette manière, le *stipex* reste en place, fiché dans le sol et peut servir pour d'autres condamnés, tandis que le *patibulum* est porté sur les épaules par le condamné lui-même jusqu'au lieu de crucifixion (fig.4).

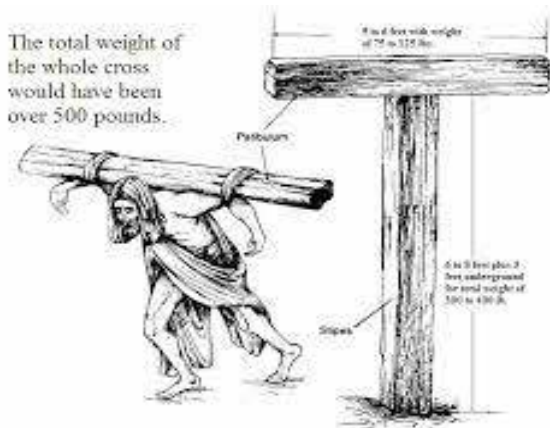


Figure 4 Croix en tau : *patibulum* (barre transversale) et *stipex* (pieu vertical). A gauche, condamné portant le *patibulum*.

Le *patibulum* dont la longueur est de 1,5 à 1,8 m pèse au moins 25 kg. C'est déjà énorme à porter pour Jésus dans l'état d'épuisement qui est le sien. Pour aller du Prétoire de Pilate au Golgotha, il faut parcourir environ 400 mètres, mais avec dénivellation importante et il ne faut pas oublier que Jésus, allant d'un point à l'autre de ses « procès » durant la nuit précédente et le matin de son exécution, avait déjà parcouru près de quatre km ! Alors, transporter une croix latine entière qui aurait pesé environ 76 kg aurait été vraiment impossible. Même en ne portant que le *patibulum*, Jésus chuta à trois reprises et dut se faire aider par Simon de Cyrène dans la montée la plus rude vers le Golgotha. Ce nom qui signifie « crâne » en araméen (*calvaria* en latin) désigne un promontoire rocheux de forme arrondie situé au milieu d'une ancienne carrière de pierres, au nord-ouest de Jérusalem, en dehors des murs de la ville. Le *patibulum* hissé sur les épaules et probablement attaché aux bras par des cordes provoque des lésions de frottement au niveau des épaules et du dos, qui sont bien visibles sur la face dorsale du linceul. La troupe qui mène Jésus au lieu de l'exécution est une escouade romaine de quatre soldats commandés par un centurion.

Arrivé à l'endroit du supplice, Jésus fut crucifié entre deux bandits que la tradition appelle simplement des « larrons ». D'abord, on lui ôta sans ménagement sa tunique, ce qui remit les plaies à vif qui recommencèrent à saigner. On n'oublia pas de le recoiffer de la couronne d'épines. Jésus fut probablement complètement dénudé, sans même un pagne ou linge placé à la taille. Il fut brutalement allongé sur le *patibulum* posé à plat sur le sol pour l'enclouage des membres supérieurs. Les romains pouvaient attacher la victime par encordage ou enclouage, mais manifestement préféraient cette dernière méthode...

Un clou est enfoncé à coups de maillet dans chacun des deux poignets. Il est bien certain que c'est le poignet qui est encloué, et non la paume des mains comme représenté dans la plupart des tableaux de la crucifixion. En effet, l'enclouage de la paume des mains conduirait à une déchirure avec chute du corps et hémorragie importante, tandis qu'au niveau des poignets, le clou est bien fixé et retenu par les ligaments du carpe. Ceci fut bien démontré il y a de nombreuses années par le Dr Pierre Barbet lors d'expériences sur des cadavres d'hôpitaux (5).

Un clou ayant servi à la crucifixion d'un contemporain de Jésus a été découvert près de Jérusalem : il s'agit d'un gros clou de charpentier, effilé, mal équarri, de 13 à 18 cm de long, de 7 à 8 mm de côté et dont la tête mesure 1cm<sup>2</sup>. Les soldats ont l'habitude et savent exactement où planter le clou : dans un espace anatomique situé au centre du poignet, décrit en 1898 par l'anatomiste Etienne Destot, dont il porte le nom (fig.5).

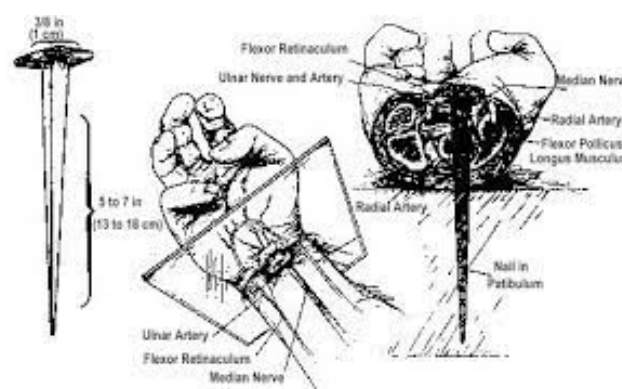


Figure 5 exemple de clou utilisé pour la crucifixion et endroit de percement dans l'espace de Destot

Dans le peu d'espace du Destot, un clou de cette taille provoque un traumatisme important avec luxation et distension des os du carpe, mais sans fracture, suivi d'un important œdème et état inflammatoire. En s'enfonçant, le clou lèse le nerf médian, ce qui conduit à une douleur fulgurante dans le membre et la rétraction du pouce vers l'intérieur de la paume de la main. Effectivement, l'image du linceul montre des mains de quatre doigts, le pouce caché dans la paume n'étant pas visible !

Au moment de la verticalisation du corps, lorsque le *patibulum* sera fixé au *stipex*, ce seront environ 90kgs de traction qui vont tirer sur chacun des bras ! l'examen du linceul révèle une autre particularité : Jésus a été crucifié avec les bras non pas étendus à l'horizontale mais légèrement fléchis, probablement soutenu par des cordes au niveau des aisselles. Ceci avait pour but de prolonger la durée du supplice, car suspendu uniquement par les bras, Jésus n'aurait survécu que quelques minutes. Son agonie va durer trois heures...

Pour hisser le *patibulum* avec son supplicé au sommet du *stipex*, l'assistance de plusieurs hommes est nécessaire. Une fois le *patibulum* en place avec son écriteau identifiant le condamné en trois langues, on procède à l'enclouage des pieds directement sur la face antérieure du *stipex*. L'enclouage des pieds fait l'objet d'une controverse : un ou deux clous ? Pour n'utiliser qu'un seul clou, il fallait superposer un pied sur

l'autre. Selon Pierre Barbet, un clou unique aurait été enfoncé entre le deuxième et le troisième métatarse, selon un autre médecin, Pierre Mérat, ce serait entre les scaphoïdes et les cunéiformes. Cependant, l'examen minutieux, mené par une équipe française (4), des empreintes des pieds sur le linceul, a révélé que deux clous ont été utilisés, l'un dans l'espace de Mérat au milieu du tarse pour le pied droit, l'autre pour le pied gauche au niveau du sinus du tarse, un peu plus latéralement par rapport à l'axe du pied. Les deux pieds sont cloués directement, face plantaire contre le bois du *stipex*.

## Agonie du crucifié

La loi imposait de donner au condamné une boisson amère composée de vin mélangé à de la myrrhe à titre d'analgésique léger. Jésus refusa cette boisson, sans doute parce-qu'il voulait rester lucide jusqu'à la fin.

Sur la croix, en position verticale, retenu par ses quatre clous, le corps frotte contre le bois et les plaies des épaules et du dos continuent de saigner.

Surtout, la position de la victime interfère avec la respiration : avec le choc hypovolémique produit par les hémorragies et la transpiration, ce trouble respiratoire est la seconde cause pouvant expliquer le décès d'un crucifié. Chaque mouvement respiratoire provoque une intense douleur dans tout le corps, ce qui rend la respiration difficile et superficielle. De plus, Le poids du corps tirant sur les bras et le début des crampes musculaires figent le thorax en inspiration forcée par action sur les muscles intercostaux, ce qui empêche l'expiration normale. En effet, normalement l'inspiration est active et l'expiration passive. Ici, le crucifié doit expirer de façon volontaire et, pour cela, le seul moyen est de se appuyer sur les clous des pieds et en même temps tirer sur les bras de façon à se redresser d'une quinzaine de cm pour vider ses poumons et, rapidement, les remplir par deux ou trois goulées d'air. Ce faisant, une douleur atroce traverse jambes et bras, les poignets tournent autour des clous, l'effort physique est intense et la victime se laisse retomber. Ensuite, le manège recommence : impression d'étouffement, redressement du corps, etc. (fig.6). Avec cela, tout le corps est la proie de crampes musculaires de plus en plus intenses qui favoriseront la rigidité extrêmement rapide s'installant dès avant le décès. Due à la déshydratation, la soif est dévorante. L'agonie pouvait ainsi durer des heures, en moyenne 24 heures, mais chez certains jusqu'à trois ou quatre jours. Dans le cas de Jésus, la mort surviendra rapidement, au bout de trois heures seulement, ce qui étonnera Pilate. C'est sans doute son état d'épuisement total causé par la flagellation, les autres sévices et le chemin de croix qui expliquent cela. Pour accélérer l'issue fatale, les soldats romains utilisaient un moyen bien codifié : ils brisaient les membres inférieurs sous les genoux, la fracture du tibia et du péroné empêchaient alors le crucifié de se redresser et la mort survenait quasi instantanément.

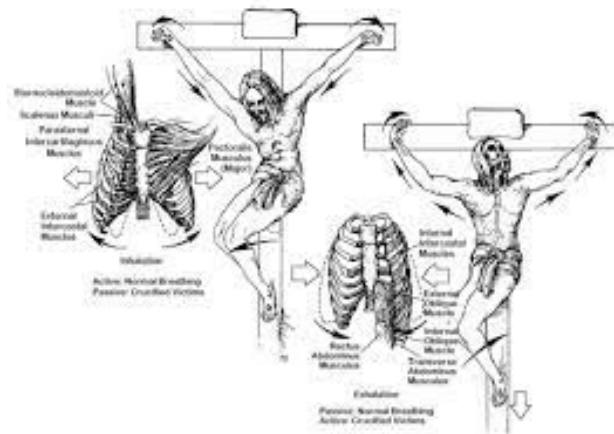


Figure 6 Mode respiratoire du crucifié : à gauche thorax figé bloqué en état inspiratoire ; à droite, expiration volontaire en appuyant sur les clous des pieds et tirant sur les bras.

## La mort de Jésus

L'évangile de Jean décrit les circonstances de la mort de Jésus sur la croix. Deux caractéristiques ont intrigué les commentateurs : d'une part la courte survie de Jésus sur la croix, d'autre part la nature de la plaie de côté.

Après trois heures de lutte contre l'étouffement progressif causé par sa position, Jésus, tourmenté par la soif atroce du crucifié, demande à boire. Un soldat trempe une éponge dans une cruche remplie de vin aigre (*posca*), la fiche sur une branche d'*hysop* (arbuste méditerranéen) et la tend à Jésus. Celui-ci, s'étant humecté les lèvres pousse un grand cri, incline la tête et expire. Peu après, les soldats s'approchent des condamnés pour leur briser les jambes, car il faut se hâter, le soir va tomber et il ne convient pas que des cadavres restent pendus à leur croix alors que va commencer le sabbat des juifs et la fête de Pâque qui suit. Arrivé à Jésus, l'un des soldats s'aperçoit qu'il est déjà mort. Au moyen de sa lance, nous raconte Jean, il le frappe au côté et aussitôt sortit de la plaie du sang et de l'eau.

Jean ne spécifie pas de quel côté le coup de lance a été donné, mais le linceul montre qu'il s'agit du côté droit. En fait, le soldat a appliqué le règlement, il a donné le « coup de grâce » de façon à s'assurer de la mort de la victime. Le côté droit est choisi, comme cela est enseigné dans les écoles de gladiateurs, ce côté n'étant pas protégé par le bouclier. La forme en ellipse de la plaie permet même d'identifier l'arme utilisée, la *lancea*, courante dans l'armée romaine, de longueur variable et dont le fer plat est en forme de laurier. Les bords de la plaie sont restés écartés de 1,5 cm environ, ce qui prouve que Jésus était déjà mort au moment du coup de lance.

Jean, qui est un témoin oculaire, présent au pied de la croix avec Marie et deux des Saintes femmes, est si bouleversé par ce qu'il voit qu'il insiste dans son évangile sur la véracité de son récit. Le fait qu'il écrit que sortit de la plaie du côté « du sang et de l'eau » ne signifie pas que ce soit un ordre chronologique car la traduction grecque met en premier lieu le terme qui paraît à l'auteur le plus important, ici le sang...En réalité, les premiers manuscrits décrivent « ...de l'eau et du sang », ce qui paraît plus conforme à la réalité des choses. En effet, la lame de la lance, glissant entre la 5<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> côte, a transpercé les plèvres pariétale et viscérale, ensuite le poumon droit, pour atteindre la cavité péricardique distendue, l'oreillette droite et la veine cave supérieure, éventuellement le ventricule droit. L'écoulement d'une quantité peu importante d'eau représente sans doute le liquide des épanchements pleuraux et péricardique dont l'abondance est faible à cause de l'état de déshydratation. L'écoulement qui a suivi d'une quantité plus importante de sang représente le sang de l'oreillette et du ventricule droit, à moins qu'il ne s'agisse d'un hémopéricarde.

### Causes de la mort de Jésus

Beaucoup d'hypothèses ont fait florès autour de la mort de Jésus au terme de la crucifixion. Tout d'abord, on a eu droit à des théories farfelues déniaient la réalité de cette mort. Certains ont même suggéré que d'autres, Simon de Cyrène, ou même Barrabas auraient été crucifiés à la place de Jésus et que Jésus se serait en quelque sorte « échappé » du tombeau! David Strauss (1808-1874) a répondu que Jésus était certainement mort parce-qu'il était impossible d'imaginer l'apparition d'un « Christ en gloire », après qu'il ait eu à subir un tel supplice ! Il y a actuellement consensus quant à la réalité de la mort de Jésus. De plus en plus l'unanimité se dégage quant aux causes médicales de cette mort.

Récapitulons la synthèse des faits majeurs concernant la Passion de Jésus de Nazareth. Très affaibli par les sévices administrés lors de ses interrogatoires, surtout la séance de flagellation qui aurait pu le tuer, le couronnement d'épines et le chemin de croix, Jésus arrive en état de choc hypovolémique lorsqu'il se voit encloué brutalement, ce qui provoque de nouvelles hémorragies. Alors commence l'agonie avec la lutte incessante pour respirer en s'arc-boutant sur les clous des quatre membres, les crampes musculaires, les douleurs fulgurantes, la soif dévorante, le développement d'une acidose respiratoire et métabolique. L'estimation d'une perte de sang d'environ deux litres pendant le temps allant de la flagellation à l'agonie sur la croix, d'un litre supplémentaire lors du coup de lance et de deux litres lors de la descente de croix explique que Jésus était pratiquement exsangue au moment de la mise au tombeau... La mort pouvait tout simplement être causée par l'état d'épuisement qui amène le crucifié à cesser de lutter, ce qui provoque inévitablement la mort par asphyxie. Les évangiles nous disent qu'au moment d'expirer Jésus lança un grand cri « Tout est achevé ». Nous pouvons donc nous demander si ce cri n'indique pas un dernier événement catastrophique, par exemple un arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire ou un infarctus du myocarde avec rupture cardiaque. Il est également possible que dans de telles circonstances des végétations thrombotiques se soient constituées et aient embolisé dans les artères coronaires. Il n'en reste pas moins que l'hypothèse de la mort par asphyxie est la plus souvent retenue : 28 auteurs sur 42, d'après un article tout récent de Habermas et coll (6).

Ce qui paraît certain, c'est que Jésus est bien mort sur la croix, que la mort avait déjà fait son œuvre au moment du coup de lance et que la rigidité cadavérique était déjà présente au moment de la descente de croix.

### Références

1. J-C Petitfils. « Jésus ». Editions Fayard, Paris octobre 2011.
2. WD Edwards, WJ Gabel, FE Hosmer. « On the physical death of Jesus Christ ». JAMA, March 21, vol 255, 1986.
3. J-C Petitfils. « Le saint Suaire de Turin, témoin de la Passion de Jésus-Christ ». Editions Tallandier, Paris, août 2022.
4. F. Giraud, T Castex, Y-M Giraud. « Etudes et révélations sur le linceul ». Editions Rassemblement à son image, Plouisy, décembre 2017.
5. P Barbet. « La Passion de Jésus Christ selon le chirurgien ». 11<sup>e</sup> édition, Editions paulines, Médiaspaul, Paris, 1965.
6. G Habermas, J Kopel, B Shaw. « Medical views on the death by crucifixion of Jesus Christ ». Proc (Bayl Univ Med Cent) 2021 ; 34 (66666) : 748-752.

## Il était une fois .... les trans

Jean-Yves Hayez<sup>1</sup>

### Bref historique

- I. Avant 2010, les personnes se revendiquant d'être transgenre (en abrégé dans la suite du texte : trans) ne couraient pas les rues. C'était très mal vu par la société.

Un enfant prépubère de loin en loin, tel Patrick qui me disait à 7 ans : « *Jésus s'est trompé ; il m'a donné un corps de garçon, mais je suis une fille* ». Et elle a tenu bon dans la durée !

L'un ou l'autre adulte aussi prenait le risque de sortir de l'ombre après de longues années de secret, pendant lesquelles il s'était souvent bricolé discrètement de maigres compensations (p.ex., des moments solitaires de travestissement).

Le déclarer pendant l'adolescence était quasi-impensable, vu la stigmatisation cruelle par les pairs !

Il subsistait donc bien quelques personnes frustrées et malheureuses qui n'osaient rien faire malgré un fort vécu de « dysphorie de genre<sup>2</sup> ».

- II. Vers 2010, dans les pays occidentaux, les personnes homosexuelles étaient en train de gagner largement leur combat pour une reconnaissance positive officielle. Tout naturellement, les quelques trans déclarés ou secrets se sont satellisés dans les associations LGB de l'époque pour y faire cause commune.

Au même moment, le mouvement « wokiste » a pris de l'ampleur. Il prône notamment la totale égalité en valeur de tous les humains, quelles que soient leurs différences, et le droit pour chacun d'être soi-même, mais ici, en poussant à l'extrême le droit de réaliser ses projets individuels au détriment du groupe.

Soutenir les quelques trans indécis ou à la dérive déjà existant, et plus radicalement agiter l'idée de la transidentité dans la société, comme un super-modèle de réalisation de soi, a constitué et constitue toujours du pain béni pour ce mouvement. En s'entremêlant comme deux torons d'une corde avec les associations LGB - vite devenues LGBT – les wokistes y ont trouvé une application de terrain idéale, symbolique pour promouvoir leurs idées sur le droit individuel à l'autodétermination.

Malheureusement, une ambiance prosélyte a éclaté et s'est aussi adressée aux mineurs d'âge, auxquels ces associations veulent faire reconnaître le même droit à l'autodétermination qu'aux adultes. Balayées donc ces réalités que les mineurs passent par des périodes de développement vulnérable, qu'ils ont besoin d'éducation et que l'autorité parentale doit s'imposer parfois pour dire non !

- III. Outre ce soutien direct des associations, d'autres incitants sociaux ont également catalysé l'efflorescence contemporaine des trans de tous âges ; et notamment :

- A. L'activisme wokiste dans la société civile a été à l'origine de bien d'autres injonctions sociales dites progressistes, en aval des stricts adeptes du mouvement. En témoignant et en prenant position dans la vie professionnelle, en contactant des journalistes, etc...les wokistes ont su séduire ou embrouiller bien des idées. En ce sens, la précipitation des injonctions émanant de nombre de ministères est des plus préoccupantes.
- B. Les idées pro-trans ont également pénétré positivement dans une partie du monde soignant. Partie minoritaire, mais bien active. Par opportunisme économique, par conviction nouvelle, par curiosité intellectuelle et besoin de nouveautés, des médecins, des psy, des firmes pharmaceutiques ont créé des produits, des protocoles, des équipements en faveur des trans : bloqueurs de puberté et hormones, pendant et après l'adolescence, chirurgie d'affirmation, groupes de paroles, centres pluridisciplinaires spécialisés... tous ces items ont constitué comme une légitimation par la science de la validité du projet trans.
- C. Et parallèlement il y a Internet, les informations de Google, les échanges de paroles et d'expériences sur les réseaux sociaux, les déclarations péremptoires des influenceurs. Les prises de position « pour » y sont bien plus nombreuses que les mises en garde.

1 Jean-Yves Hayez, pédopsychiatre, docteur en psychologie, professeur émérite à la faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain (Belgique). [www.jeanyveshayez.net](http://www.jeanyveshayez.net)

2 Dysphorie de genre : ce terme se veut phénoménologique en a remplacé d'autres, davantage médicaux (p.ex., trouble de l'identité) pour désigner une souffrance morale significative et suffisamment durable à propos de la sexuation de naissance du corps et à propos du genre que le groupe-au moins lui- demande de lier à cette sexuation : les garçons jouent à la guerre et les filles à la poupée...

- IV. Existe-t-il des réactions dans la partie de la société qui n'est pas sous influence ?
- A. La communauté sociale *lambda* a été et demeure peu informée objectivement des tenants et aboutissants des questions liées à la transidentité et de leur insertion dans le wokisme. Elle reste donc plutôt indifférente à ce qui se passe, le vivant comme une curiosité qui fait le buzz et met un peu de piment dans la culture.
- B. Un signal d'alarme a cependant fini par être lancé un peu partout dans le monde par de nombreux scientifiques œuvrant de près ou de loin en sciences humaines. Leurs protestations sont-elles vraiment entendues ? Les wokistes, puissants et installés un peu partout, ne discutent pas avec eux : à peine un scientifique ouvre-t-il la bouche pour exprimer un doute qu'il se fait littéralement hurler dessus : « *Transphobe... boomer... valet de l'extrême-droite* ». Des conférences sont annulées, à cause des vociférations de contradicteurs rassemblés par les réseaux sociaux. Des plaintes sont même déposées à la Justice, tentant de faire passer pour racisme ou thérapie de conversion ce qui n'est qu'une invitation à se mettre en question. Il reste donc énormément de chemin à faire courageusement !

### Qui sont les trans en 2023 ?

On s'accorde pour dire que leur nombre a explosé en moins de cinq ans, sans pouvoir avancer de chiffres fiables.

- I. Un premier sous-groupe à mon sens le plus indiscutable, mais de taille très modeste est constitué par celles et ceux qui souffrent d'une lourde dysphorie de genre et se sentent appartenir à l'autre sexe « depuis toujours ». Ils existaient déjà avant 2010
- II. Second sous-groupe de taille très modeste aussi, rendu possible par l'ambiance sociale encourageante contemporaine : il concerne surtout l'un ou l'autre enfant entre 5 et 12 ans, qui aime et admire son parent de l'autre sexe : inconsciemment, il veut l'incorporer, afficher son genre et commence à prétendre avoir son sexe. De son côté, le parent concerné est tout sauf neutre. Il admire lui aussi, secrètement, cet enfant différent et si proche de lui et se montre ultra compréhensif. Et l'on retrouve la dyade enfant-parent sur les plateaux des télés qui se veulent branchées...
- III. Le plus gros des nouvelles troupes trans est constitué par des adolescents : l'idée d'affirmer une identité nouvelle en adoptant « l'autre genre » leur traverse vraiment l'esprit, parfois dès le déclenchement de la puberté.
  - A. Ce peut être simplement le fruit de leur capacité nouvelle à s'introspecter : divagation imprévisible, aux racines mystérieuses ; plus souvent, tentative radicale de mettre fin à une souffrance morale d'apparition récente : dégoût pour les caractères sexuels secondaires occupés à apparaître, refus d'une orientation sexuelle momentanément homo, etc. : « *Je me sens moche avec mon corps de fille,*

*mes petits seins, mes règles... les autres se fichent de moi... je voudrais être un garçon.... Et après tout, si j'étais vraiment un garçon, égaré jusqu'à présent dans un corps de fille qui n'est pas fondamentalement le mien? »*

Ce type de solution, ils se l'inventent aussi pour résoudre un conflit intra-psychique ou relationnel typique de cet âge de la vie, par exemple autour de leur rivalité avec un parent, autour de l'ambivalence dépendance - indépendance.

Conflit souvent inconscient, du moins en partie, et solution consciente qui ne sait pas qu'elle est solution : « *Ça me dégoûte de devenir physiquement comme mon père, cette espèce de gorille... Ça me fait peur aussi : il pourrait être jaloux, je pourrais coucher avec ma mère mieux que lui* ».

En d'autres temps, peu d'entre eux auraient persévéré. Mais aujourd'hui, côté social, c'est plutôt l'encouragement. Viennent aussi consacrer l'affirmation d'une nouvelle identité des facteurs plus personnels, d'intensité variable d'un ado à l'autre : la joie d'épater des copains, jusqu'à faire le buzz ; la joie de défier l'école, la famille et souvent de les soumettre ; la joie de sortir de l'ombre et de se sentir enfin important, etc...

En mettant ensemble tous ces facteurs, la pression résultante peut être forte, et l'on évoque même parfois de petites contagions, surtout à partir de 15-16 ans. Elles ne sont pas sans évoquer les crises d'hystérie collective, à la Charcot au début du XXe siècle.

### Espoirs et recommandations

- I. Nous espérons d'abord que la société civile soit objectivement informée sur les nouvelles idées dites progressistes, porteuses de bien des enjeux sur la vision de l'humain à l'avenir. Et qu'elle s'engage pour défendre et faire évoluer son projet propre, sans se laisser intimider ni embrouiller les idées.
- II. Dans la perspective d'une information complète de la communauté, nous espérons ensuite que le droit à la libre expression et au débat démocratique des idées soit rétabli, parce que cela fait partie des droits humains.
- III. Espérons encore que la communauté maintiendra des valeurs sociales modernes, humanistes, mais qui ne mettent pas l'individu au centre du centre. Félicitons nous de l'existence de la justice sociale, de l'égalité valeur reconnue à tous les êtres humains, du droit de chacun à l'expression, pourvu qu'elle ne soit pas anti-sociale, et même du respect porté à tous les vivants, dans la mesure du possible.

Mais au-delà, nous ne souhaitons pas tout sacrifier au confort et au sentiment de plénitude de l'individu, même en ajoutant le bémol que le consentement de l'autre doit exister pour des actions partagées.

Ce serait la porte ouverte à une profonde anarchie. Or, l'avenir de l'espèce humaine - qui, pour nombre de généticiens, est le sens ultime de l'existence de chaque phénotype - exige la présence d'un ordre - ordre juste mais ordre quand même - dans lequel existent droit à



la légitime défense et relations positives, compromis et négociations pour que chacun puisse trouver au moins une part de son compte.

IV . Nous espérons que chaque candidat trans procédera à une réflexion approfondie pour évaluer s'il va aller de l'avant dans son projet ou s'il va plutôt travailler mentalement sur sa dysphorie de genre, pour essayer de la réduire, ou sur d'éventuels autres problèmes de vie. L'aide d'un psychothérapeute compétent, bienveillant et neutre est souvent bien utile !

V. Les mineurs qui s'affirment trans, et déjà ceux qui montrent des signes persistants de dysphorie de genre, méritent une sollicitude sociale particulière.

A. Dans un premier temps, parents, familles et écoles devraient « garder la tête froide ». Certes, ces mineurs doivent être respectés ; certes, nous devons comprendre que leur dysphorie est inconfortable pour eux, et que leur demande de changement d'identité leur apparaît comme la meilleure manière actuelle de se réaliser ou/et comme une solution à leurs problèmes de vie.

D'où l'importance d'une réflexion approfondie via l'accompagnement psychologique tout juste évoqué !

En outre, l'ambiance générale de la vie quotidienne a beaucoup d'importance :

- Faire dans toute la mesure du possible un « non-évènement » des demandes et des attitudes du jeune ;
- Eviter l'étiquetage qui rend prisonnier ;

- Les adultes sont invités à s'aligner sur l'état civil du jeune qui, dans la majorité des situations, continue à mentionner son sexe et son genre de naissance. Ainsi en va-t-il pour les parents, enseignants, médecins et psychothérapeutes : qu'ils l'appellent par son prénom de naissance et lui demandent de participer aux activités de son sexe de naissance (piscine, toilettes, etc...). Les jeunes, entre eux, s'appellent comme ils l'entendent.

B. 1. Dans une (petite) minorité de cas, tout le monde - jeune, famille et psy qui accompagne - se convainc que la dysphorie est profonde et stable et que la demande trans du mineur gagne très probablement être prise en compte!

En Belgique, on pourrait alors s'appuyer sur la loi du 25/06/2017 et ses aménagements, qui permet de changer de prénom devant l'Etat civil dès 12 ans à certaines conditions : après, tant les parents que les écoles devraient acter qu'il y a changement de genre au-delà du changement de prénom...

2. Mais ces cas avérés sont très minoritaires. La majorité du temps on a affaire à des adolescents indécis, souffrant de problèmes de vie divers, ou désireux de toute-puissance, souvent sous suggestion d'incitant sociaux. Chez eux, l'idée de changer est récente, même si elle a souvent l'air impérieuse ! Dans ce contexte, il nous semble souhaitable de prolonger ce que nous avons décrit plus haut comme « un premier temps ».



Pr. Michel Jadoul

## Dialyse, un défi écologique

Maurice Einhorn

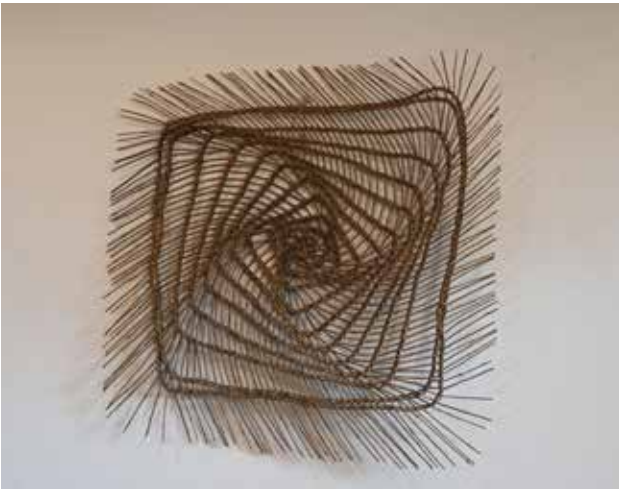
En dehors des aspects purement médicaux de la dialyse rénale, ce sont surtout les questions de qualité de vie des patients soumis à ce traitement contraignant qui retiennent en général l'attention et font l'objet de nos réflexions. Si on ne peut que souligner les progrès techniques réalisés dans le domaine de la dialyse depuis les années 70, en ces temps où les questions environnementales sont considérées à juste titre comme fondamentales, les dépenses d'énergie liées à la dialyse constituent désormais le sujet de recherches spécifiques.

Nous en avons parlé avec le professeur Michel Jadoul, chef du service de néphrologie des Cliniques universitaires Saint-Luc (UCL), qui souligne, lui aussi, l'importance de ce problème. La dialyse, appliquée en thérapeutique depuis 1960 et qui a fait l'objet de plusieurs améliorations depuis, représente encore toujours le seul traitement efficace en cas d'insuffisance rénale chronique terminale, pour tous les patients chez qui la transplantation rénale n'est pas possible, ou dans l'attente de celle-ci. Un peu plus de 8000 sont traités par dialyse en Belgique. L'attention portée aux problèmes environnementaux de la dialyse est notamment illustrée par l'appellation «*green dialysis*» («*dialyse verte*»). Le Pr Jadoul se réfère entre autres aux travaux pionniers de Raymond Vanholder (département de médecine interne et de pédiatrie, U Gent) (1) et l'un des animateurs de l'*European Kidney Health Alliance* (EKHA) pour qui «*la maladie rénale occupe une place significative dans le défi environnemental global : les problèmes environnementaux aggravent les affections rénales, tandis que la dialyse produit une empreinte environnementale du fait de la consommation d'eau, de l'effet de serre et de la production de déchets*». Le Pr Vanholder déplore à ce sujet le «*manque d'enthousiasme de la communauté des néphrologues, comme c'est le cas dans nombre de secteurs de l'économie*», ce qui n'est de toute évidence pas le cas du Pr Jadoul, qui ne cache pas son inquiétude à ce sujet. Et ce dernier de se référer là encore à Vanholder qui souligne, dans une boutade reflétant néanmoins une évidence, que le meilleur moyen d'éviter les problèmes environnementaux liés à dialyse c'est d'éviter la dialyse. En fait, on peut au moins retarder sa mise en œuvre en recourant à des médicaments néphroprotecteurs. C'est ainsi que, précise le Pr Vanholder, certains d'entre eux sont très prometteurs à cet égard, et doivent être combinés avec les IEC/sartans. Ce sont les inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines), utilisés classiquement dans le traitement du diabète de type 2 et qui se sont avérés particulièrement bénéfiques sur le plan cardiovasculaire et, précisément rénal, comme l'ont démontré un certain nombre d'études et notamment l'étude CREDESCENCE, portant sur la canagliflozine et publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2019, ainsi que l'étude DAPA-CKD portant sur la dapagliflozine, également publiée dans le *NEJM* en 2020. On peut ajouter à ces molécules l'empagliflozine (Jardiance).

En ce qui concerne les problèmes de la dialyse sur le plan écologique on distinguera, sur plusieurs plans, des effets négatifs sur l'environnement. On notera ainsi le dégagement de chaleur et donc la consommation d'énergie, ce qui peut avoir une certaine importance dans des centres de dialyse où peuvent tourner un grand nombre de machines. La consommation élevée d'eau peut, elle, représenter un sérieux problème dans des pays chauds comme l'Espagne ou le Maroc, par exemple. L'accumulation de déchets de plastique, de surcroît contaminés par le sang et provenant de consommables à usage unique est également préoccupante. La réutilisation de filtres pour un même patient est de ce point de vue une piste à explorer avec une certaine prudence, ainsi que la dialyse péritonéale pour autant que le patient l'accepte. En Belgique on en est à 9 à 10% de cette variante de dialyse, alors que dans d'autres pays on peut arriver jusqu'à 30 à 50% de dialyse péritonéale, sans que les raisons de cette différence ne soient toujours claires. Si la dialyse péritonéale se fait tous les jours, l'hémodialyse à l'hôpital, elle, est réalisée à raison de 3 fois 4 heures par semaine. On voit aussi actuellement se développer l'hémodialyse à domicile. En ce qui concerne la dépense d'énergie il est difficile d'y remédier simplement pour la dialyse, mais des mesures générales ont été prises pour l'hôpital, comme l'installation de panneaux solaires et de pompes à chaleur. On a également à Saint-Luc un projet de récupération de l'énergie dégagée par les appareils pour chauffer les bâtiments. Si l'ensemble des néphrologues ne sont pas encore sensibilisés à ce problème, les choses évoluent plutôt de façon favorable. «*On commence à voir des articles dans des revues scientifiques de référence. On commence également à entendre des exposés sur ce sujet lors de congrès européens et américains*». On notera ainsi avec satisfaction que la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT) souligne qu'elle est l'une des premières sociétés savantes médicales françaises à faire de l'écologie un des enjeux majeurs de son activité. C'est dans ce cadre et cette optique qu'elle vient de publier à l'occasion de la Journée mondiale du Rein, un guide de recommandations pour une hémodialyse plus éco-responsable, rédigé par son groupe de travail «*Néphrologie Verte*». Ce guide propose, dans un premier temps, un ensemble d'actions pour réduire la consommation d'eau, d'énergie, et la production de déchets des centres de dialyse mais aussi la part des gaz à effet de serre issus des déplacements des patients (3 séances de dialyse par semaine) et du personnel. Le guide est en ligne sur le site de la SFNDT accompagné d'une FAQ et d'un «*mail contact*» ([nephrologie-verte@sfndt.org](mailto:nephrologie-verte@sfndt.org)) pour poser d'éventuelles questions.

### Référence

Vanholder et al. The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrol Dial Transplant*, gfac160, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac160>



## L'intelligence des mains

Carl Vanwelde

Le parcours d'une pratique médicale est décidément chose bien étrange, comme en témoigne cette corbeille tressée par notre consœur le docteur Cécile Bolly, qui s'est lancée dans la vannerie en prolongement d'un long parcours médical diversifié de première ligne. D'une grande simplicité apparente, ce bel équilibre d'air et d'osier n'exclut pas une certaine tension d'exécution nécessaire pour créer la régularité de la forme : c'est en perfectionnant encore et encore la technique qu'on en comprend toutes les subtilités. A force d'évoquer les progrès de l'intelligence artificielle, en oublierait-on *l'intelligence des mains* ? Maîtrise parfois séculaire, alliant créativité, expérience collective et personnelle, pensée et habileté.

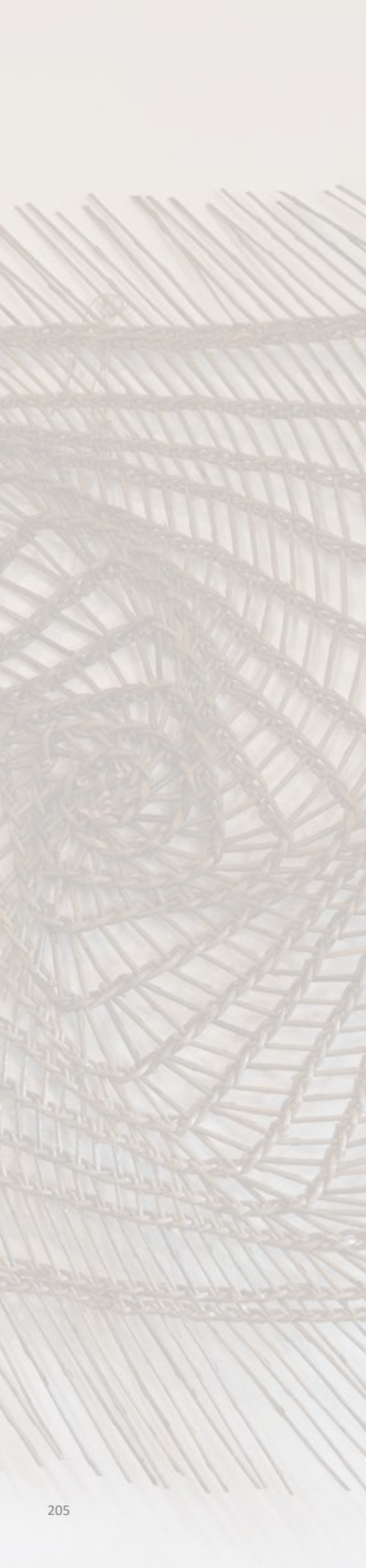
La vannerie serait-elle à la médecine ce que la musique est à l'oiseau : le bonheur simple de traduire la vie par un chant, ou dans le cas présent par un panier tressé ? Que transmettent les mains du médecin quand elles imaginent et réalisent cette décoration murale, à la fois œuvre décorative et objet utilitaire : faire chanter l'osier ne pourrait-il être lui aussi une thérapie ? L'art de guérir est multiforme et peut passer par la complexité des fibres entrecroisées d'une corbeille artisanale.

Accordons-nous la part du rêve en révélant ce que nous suggère ce panier, admiratifs devant l'entrecroisement de messages subliminaux et symboliques.

### Des mains qui créent et qui contiennent

On y voit en prime abord une corbeille pareille aux mains qui contiennent des fruits, des bijoux, des foulards, des clés, les souvenirs heureux d'une vie. Le médecin y trouvera aussi les souffrances partagées ainsi que les moments bénis d'apaisement des souffrances, les annonces de bonnes et de mauvaises nouvelles, les mots de guérison ou de consolation. Les mains qui soignent sont autant de paniers légers, qui laissent passer l'air et la parole de ceux qu'elles accueillent. La vannerie que pratique le docteur Bolly devient ainsi une autre forme de pratique. Elle se doit d'être légère, enveloppante tout en restant transparente, perméable à la lumière et au vent qui rafraîchit les visages.

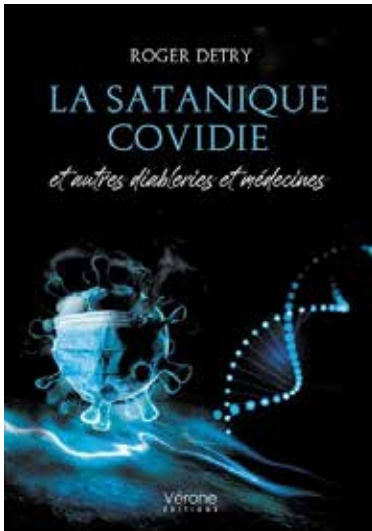
Regardons mieux encore cette composition allégorique, prenons quelque recul. Elle allie le carré et le cercle, la ligne et la courbe, dense au centre, aérée en périphérie, rappelant qu'on ne peut vivre dans le paroxysme constant. Pour se perdre finalement en de fines antennes branchées sur le monde qui l'entoure. Une corbeille n'a de sens que si elle communique, émettant et



recevant ce que signifient les menus présents qu'elle contient. Telle bague m'a exprimé ton amour, tel fruit gorgé de soleil n'existerait guère sans le talent de celui qui l'a cueilli au terme d'un patient savoir-faire, et que serait telle étoffe soyeuse sans la rencontre du ver luisant et de l'artisan ? Nous sommes ce que nous partageons, merci à la vannière de nous le rappeler.

### Remerciements

Merci au docteur Cécile Bolly qui a autorisé la reproduction de cette œuvre, issue du travail conjoint de sa sensibilité, de sa pratique médicale et de la longue patience de ses mains. Cette décoration murale est réalisée grâce à une technique traditionnelle de tressage continu, dont le nom a évolué sans cesse. Après avoir reçu le nom de *burkinabé*, car découverte au Burkina Faso mais retrouvée ensuite dans différents pays méditerranéens, elle est reconnue aujourd'hui comme *point méditerranéen*. Récemment, un vannier anglais a retrouvé la même technique de tressage continu en Europe du Nord et plus spécifiquement en Ecosse. Le panier qu'il a découvert dans un musée n'était pas tressé avec de l'osier, mais avec du jonc et date de la période néolithique. C'est donc sans doute de tressage *néolithique* qu'il faudrait parler.



## Un chirurgien à ma table

Carl Vanwelde

Roger Detry. *La satanique covidie - et autres diableries et médecines*. 2022. Vérone éditions. 189 pages.

Après « S'il te plaît ! Dessine-moi un stéthoscope », publié aux Éditions namuroises en 2009 et « Curieuse histoire de la médecine », publié aux Éditions Jourdan en 2019, Roger Detry reprend sa plume facétieuse pour un parcours alphabétique sur les sentiers de la Santé. Riche de son expérience des deux côtés de la barrière soignant-soigné et de l'observation de ses semblables, aidé de quelques auteurs convenables (Camus, Hérodote, Hippocrate, Illich, Musil, Molière...) notre auteur chirurgien, professeur émérite à l'UCL, se révèle une fois encore être un conteur hors pair, convive avec lequel une tablée ne s'ennuiera guère. A la fois paillard et tendre, on l'imagine sans peine régaland ses proches entre dessert et café par ses récits de salle de garde et autres lectures savantes, toujours ponctuées par une chute inattendue sur le sens de la vie, entre santé et maladie. Citant Shakespeare dans *Macbeth*, « la vie n'est qu'une ombre ambulante / un pauvre acteur qui cabotine et s'agite / durant son heure de scène / et dont on n'entend ensuite plus parler », ne serait-ce lui-même qu'il évoque avec pudeur, méditant sur « la santé, cet état précaire qui ne présage rien de bon<sup>1</sup> » quand il remercie tous ceux qui lui ont permis de les soigner, et plus encore ceux qui ont pris le risque de le soigner.

### Entre ironie et gravité

Récit volontiers grivois, telle cette inénarrable collecte de synonymes du mot *zizi* entre bidule, quéquette, zizi-pan-pan, il adore surprendre sur sa véritable identité en clôturant de façon poétique que le « zizi est avant tout un oiseau bruant (passereau) au plumage noir et jaune, de la famille des Embéridés. » Ironisant sur le traçage d'application durant l'acmé de l'épidémie de Covid-19, il réjouit les rieurs en citant Voltaire: « Paquette (un des personnages de *Candide*) tenait sa vérole d'un cordelier (moine franciscain) très savant qui l'avait eue d'une vieille comtesse, qui l'avait reçue d'un capitaine de cavalerie, qui la devait à une marquise, qui la tenait d'un page, qui l'avait reçue d'un jésuite qui, étant

novice, l'avait eue en droite ligne d'un des compagnons de Christophe Colomb ».

D'une drôlerie grave, souvent désopilante comme lorsqu'il interroge une patiente : « Avez-vous mis le thermomètre madame ? Je ne mets jamais le thermomètre. Pour quoi faire, je n'ai jamais de température », il prolonge aussitôt le récit par une réflexion d'Hippocrate sur la vérité pas toujours bonne à partager. « On fera toute chose avec calme, adresse, cachant au malade la plupart des choses ; lui donnant avec gaieté et sérénité les encouragements qui conviennent ; ne lui laissant rien apercevoir de ce qui n'arrivera ni de ce qui menace ».

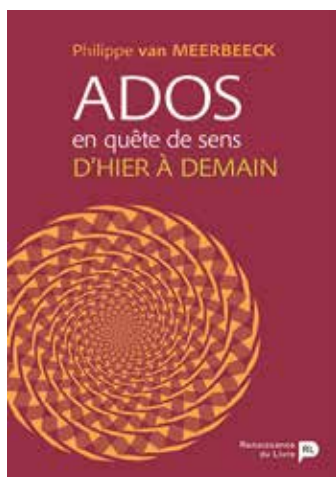
Il faut se méfier des comiques quand ils amusent l'assemblée. Derrière les rires et les contrepèteries se cachent souvent, et c'est le cas de notre estimé ami et collègue, le poids d'une vie confrontée aux échecs et réussites que procure le métier de médecin. On rit pour cacher les interrogations demeurées sans réponse, mais à la manière de Pagnol ce n'est pas la peine de le dire aux enfants.

### Extrait

#### *Secret médical*

*Secret le mieux protégé du monde, après celui de la confession. Secret confidentiel par définition depuis Hippocrate, partagé exclusivement avec le médecin traitant, le médecin référent, les médecins spécialistes impliqués, le médecin conseil de la mutuelle, le médecin de l'assurance complémentaire, par l'anesthésiste, le réanimateur, l'expert du Fonds des accidents médicaux (si nécessaire), les médecins amis de la famille (si pas les amis des médecins de la famille), l'INAMI (ou SÉCU), l'administration et la tarification de l'hôpital, les data managers, le registre de la maladie concernée. L'infirmière, le kiné, la diététicienne, l'aumônier, l'imam ou le rabbin, le plombier qui passait par hasard, l'interne de garde... Si quelqu'un a été oublié, qu'il m'en excuse, et qu'il ne s'inquiète pas. Le patient a tout étalé sur Facebook.*

<sup>1</sup> Jules Romains



# Ados en quête de sens

## Ados en quête de sens – d’hier à demain

Carl Vanwelde

---

Philippe van Meerbeeck. Ados en quête de sens – d’hier à demain.  
Renaissance du Livre . ISBN 9782507057732. 256 pages.  
En vente en librairie et sur [www.livre-moi.be](http://www.livre-moi.be) . Parution prévue le 9 mars 2023

---

### Quel sens donner à sa vie ?

C’est la question que se posent les adolescents et les jeunes adultes. Dans le contexte actuel de crise écologique et économique, de post-pandémie et de retour de la guerre en Europe, les réponses qu’ils reçoivent méritent d’être décrites et analysées. Enseignant à la faculté de Médecine de l’UCL, neuropsychiatre et psychanalyste principalement attaché aux troubles de l’adolescence, Philippe van Meerbeeck a conquis des générations d’étudiants par son enthousiasme à décrypter le pouvoir des mots dans les processus de guérison. Démarche novatrice, non-évidente au départ dans une faculté de médecine, mais dont il s’est acquitté avec un brio reconnu par tous. Drôle, érudit, resté un peu adolescent lui-même dans l’allure et le discours, farfadet conteur quand le récit l’exige, il charmait les auditoires avec une conviction intacte. Il écrit maintenant, et on croit l’entendre, un livre de transmission proposant à « ses » adolescents - par-delà les inquiétudes actuelles – un autre sens à la vie revisitant les valeurs évangéliques à partir de leurs expériences sentimentales, amicales et amoureuses. Ou comment croire encore à la rencontre de l’autre, s’écartant des algorithmes, redécouvrant que l’amour est plus fort que la désespérance.

### La grande incertitude de l’Anthropocène

Peut-on continuer à perdre sa vie à la gagner, quelle alternative à la loi darwinienne du plus fort, du plus riche, du plus informé, du plus performant ? Citant Christian de Duve (*Génétique du péché originel : le poids du passé sur l’avenir de la vie*) tout en élargissant sa réflexion par sa propre expérience clinique, l’auteur suggère que la loi du plus fort vit une mutation essentielle. Surgit dans la sélection naturelle un point où l’humanité n’est plus l’esclave de son évolution, mais en devient l’acteur. Cette évolution remarquable produit des humains dotés de moyens intellectuels capables de comprendre la nature, et eux-mêmes, leur donnant le pouvoir de changer les choses avec un sentiment nouveau de responsabilité morale des effets de leurs actes sur toute l’humanité et sur la planète (l’Anthropocène). La Covid a accéléré le processus nous inondant d’une quantité inimaginable de données, d’images, d’idées, de promesses et de menaces. Les nouvelles technologies ont entraîné une profonde rupture transgénérationnelle avec comme conséquence une grande difficulté de transmission. Personne

ne sait exactement à quoi vont ressembler la famille, l’école, le marché du travail, la santé publique ni non plus quelles religions, quelles structures politiques et économiques domineront le monde en 2050.

### L’ado, un enfant qui ne se veut pas adulte

Les adolescents grandissent dans cette mutation anthropologique pleine d’inconnues, doublée par une révolution technologique sans précédent, leur imposant le pouvoir de robots dotés d’intelligence artificielle simulant le dialogue humain, tout en risquant de les soumettre à une nouvelle servitude. Orfèvre dans la description des facteurs de mutation de notre époque, au point de nous saouler parfois par une débauche d’informations et de réflexions que lui inspirent ses nombreuses lectures, Philippe van Meerbeeck se risque au terme de son ouvrage à proposer des pistes d’espérance pour redonner sens à une génération qu’on étiquèterait trop vite de perdue. Ouvertures audacieuses et insolites dans une société centrée sur la recherche de l’épanouissement matériel et individuel, n’excluant pas un retour au spirituel ou aux valeurs évangéliques, réinventées pour les adapter aux inquiétudes d’une génération qui n’en a souvent jamais entendu parler.

Ouvrage foisonnant, aux allures parfois de feu d’artifice, qu’on referme en se demandant avec un sourire quel est le sujet qui n’aurait pas été approché par ce professeur brillant et apprécié, qui exerce la curiosité intellectuelle comme d’autres font de la prose. À la fois Pic de la Mirandole, Wikipedia et Archives du journal Le Monde pour notre plus grand bonheur. Mais dont les réflexions ont le mérite d’ouvrir des brèches dans nos certitudes et des pistes d’avenir dans nos inquiétudes.

### L’auteur

Professeur ordinaire émérite à la Faculté de médecine de l’UCL, docteur en médecine, fonde en 1979 le Département pour Adolescents et jeunes Adultes du Centre Chapelle aux-Champs à Woluwe (Bruxelles) ainsi que le Centre thérapeutique pour Adolescents des cliniques universitaires Saint-Luc en 1993. Il a écrit de nombreux essais dont *Mais qu’est-ce que tu as dans la tête, l’adolescent et la soif d’idéal* (2015), *Les jeunes dans l’apocalypse, pour quelles idées mourir aujourd’hui* (2017).



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 teach us?

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

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

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

### DROITS D'AUTEUR

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

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

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

### PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



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

## INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet  
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

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





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 teach 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.

Exemple :

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: Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buyschaert 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](http://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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

**NILEMDO** 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 doivent être informés des effets indésirables suspects.

**DENOMINATION DU MÉDICAMENT.** Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés.

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, mesurant environ 13,97 mm x 6,60 mm x 4,80 mm avec impression en creux de la mention « 180 » d'un côté et « ESP » de l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES**

**- Indications thérapeutiques** - Nilemdo est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée ou en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **- Posologie et mode d'administration** - Posologie: La dose recommandée de Nilemdo est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nilemdo est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemdo est administré. Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Nilemdo chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **- Contre-indications** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients : Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline (E604), Glycolate d'amidon sodique (type A), Hydroxypropylcellulose (E463), Stéarate de magnésium (E453b), Silice colloïdale anhydre (E551), Pelliculaire : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), Talc (E573b), Dioxyde de titane (E171), Macrogol/PEG (E151) ; Grossesse - Allaitement - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour - **Effets indésirables** - Résumé du profil de sécurité: Le profil de sécurité de l'acide bempédoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %) et la nausée (2,5 %). D'avantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1 000), peu fréquent (≥ 1/1 000), rare (≥ 1/10 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie (comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin) : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent. Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Douleurs aux extrémités : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Créatinine sanguine augmentée : peu fréquent. Urée sanguine augmentée : peu fréquent. Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent.

Description de certains effets indésirables : Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (4,76 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédoïque à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemdo, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions des taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Gallée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be - Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre Les Nancy Cedex - Tél: (+33) 3 83 65 06 85 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 2a, rue Thomas Edison - 14445 Thomas Edison - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/modification-effets-indesirables-medicaments.html. **MODE DE DELIVRANCE.** Prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM).** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstättstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **NUMÉRO D'AMM.** EU/1/20/1425/001-011. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION :** 01/04/2020. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 04/2022. **PRIX PUBLIC :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

**NUSTENDI** 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.

**DENOMINATION DU MÉDICAMENT.** Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose - Liste des excipients - Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline (E604), Glycolate d'amidon sodique (type A), Hydroxypropylcellulose (E463), Stéarate de magnésium (E453b), Silice colloïdale anhydre (E551), Laurilsulfate de sodium (E487), Povidone (K30) (E1201), Pelliculaire : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), Talc (E573b), Dioxyde de titane (E171), Laque aluminique d'indigoïne (E132), Monocaprylate de glycérol, Laurilsulfate de sodium (E487), Laque aluminique de bleu brillant FCF (E133). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé bleu, ovale, mesurant environ 15,00 mm x 7,00 mm avec impression en creux de la mention « 818 » d'un côté et « ESP » de l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES** - **Indications thérapeutiques** - Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée ou en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **- Posologie et mode d'administration** - Posologie: La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires: L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine: Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Populations particulières: Patients âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. Patients atteints d'une insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré. Patients présentant une insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **- Contre-indications** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés - Grossesse - Allaitement - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour - Administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques - En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **- Effets indésirables** - Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante: très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1 000), peu fréquent (≥ 1/1 000), rare (≥ 1/10 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Anémie: Diminution des taux d'hémoglobine: Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Hyperuricémie, Perte d'appétit: Fréquent. Affections du système nerveux: Étourdissements, Maux de tête: Fréquent. Affections vasculaires: Hypertension: Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Toux: Fréquent. Affections gastro-intestinales: Constipation, Diarrhées, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite: Fréquent. Affections hépatobiliaires: Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique: Fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleurs aux extrémités, Arthralgie: Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires: Augmentation de la créatinine: Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue, Asthénie: Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédoïque: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Goutte: Fréquent. Affections hépatobiliaires: Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase: Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase: Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires: Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire: Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe: Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Thrombocytopénie: Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire: Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke: Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques: Dépression: Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux: Parosésies: Fréquence indéterminée. Affections vasculaires: Bouffées de chaleur: Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dyspnée: Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales: Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien: Peu fréquent. Pancréatite: Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires: Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase: Augmentation des taux de gamma glutamyl transférase: Peu fréquent. Hépatite: Cholécystite, Cholécystite: Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Prurit: Peu fréquent. Erythème polymorphe: Fréquence indéterminée. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Augmentation des taux sanguins de CPK: Fréquent. Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire: Peu fréquent. Myopathie/rhabdomyolyse: Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique: Peu fréquent. L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique. Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. Les effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine. Description de certains effets indésirables: Augmentation des taux sériques d'acide urique: Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoïque. Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin: Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous Nustendi à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques: Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) ≥ 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédoïque, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consecutive (≥ 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. Diminution des taux d'hémoglobine: Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Déclaration des effets indésirables suspects: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Gallée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be - Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre Les Nancy Cedex - Tél: (+33) 3 83 65 06 85 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 2a, rue Thomas Edison - 14445 Thomas Edison - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/modification-effets-indesirables-medicaments.html. **MODE DE DELIVRANCE.** Prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM).** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstättstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **NUMÉRO D'AMM.** EU/1/20/1424/001 - 011. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION :** 27/03/2020. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 04/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

démie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe, en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ; chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **- Posologie et mode d'administration** - Posologie: La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires: L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine: Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Populations particulières: Patients âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. Patients atteints d'une insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré. Patients présentant une insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **- Contre-indications** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés - Grossesse - Allaitement - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour - Administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques - En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **- Effets indésirables** - Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante: très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1 000), peu fréquent (≥ 1/1 000), rare (≥ 1/10 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Anémie: Diminution des taux d'hémoglobine: Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Hyperuricémie, Perte d'appétit: Fréquent. Affections du système nerveux: Étourdissements, Maux de tête: Fréquent. Affections vasculaires: Hypertension: Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Toux: Fréquent. Affections gastro-intestinales: Constipation, Diarrhées, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite: Fréquent. Affections hépatobiliaires: Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique: Fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleurs aux extrémités, Arthralgie: Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires: Augmentation de la créatinine: Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue, Asthénie: Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédoïque: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Goutte: Fréquent. Affections hépatobiliaires: Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase: Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase: Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires: Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire: Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe: Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Thrombocytopénie: Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire: Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke: Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques: Dépression: Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux: Parosésies: Fréquence indéterminée. Affections vasculaires: Bouffées de chaleur: Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dyspnée: Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales: Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien: Peu fréquent. Pancréatite: Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires: Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase: Augmentation des taux de gamma glutamyl transférase: Peu fréquent. Hépatite: Cholécystite, Cholécystite: Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Prurit: Peu fréquent. Erythème polymorphe: Fréquence indéterminée. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Augmentation des taux sanguins de CPK: Fréquent. Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire: Peu fréquent. Myopathie/rhabdomyolyse: Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique: Peu fréquent. L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique. Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. Les effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine. Description de certains effets indésirables: Augmentation des taux sériques d'acide urique: Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoïque. Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin: Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous Nustendi à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques: Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) ≥ 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédoïque, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consecutive (≥ 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. Diminution des taux d'hémoglobine: Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Déclaration des effets indésirables suspects: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Gallée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be - Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre Les Nancy Cedex - Tél: (+33) 3 83 65 06 85 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 2a, rue Thomas Edison - 14445 Thomas Edison - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/modification-effets-indesirables-medicaments.html. **MODE DE DELIVRANCE.** Prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM).** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstättstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **NUMÉRO D'AMM.** EU/1/20/1424/001 - 011. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION :** 27/03/2020. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 04/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Description	Prix public	Hypercholestérolémie familiale		Hypercholestérolémie primaire	
		Actifs/VIPO		Actifs	VIPO
<b>NILEMDO</b> (acide bempédoïque) 180mg 28 tabs	94,46 €	-	-	12,10 €	8,00 €
180mg 98 tabs	246,21 €	-	-	15,00 €	9,90 €
<b>NUSTENDI</b> (acide bempédoïque et ezétimibe) 180mg/10mg 28 tabs	101,81 €	-	-	12,10 €	8,00 €
180mg/10mg 98 tabs	268,80 €	-	-	15,00 €	9,90 €

**NOUVEAU**  
**ADD ON**

## DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019.<sup>1-3</sup>

**NILEMDO®** et **NUSTENDI®** sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin.<sup>4,5</sup>

**NILEMDO®** apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.<sup>6-9</sup>

**NUSTENDI®** apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.<sup>10</sup>

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO®** et **NUSTENDI®** ont généralement été bien tolérés.<sup>10,11</sup>

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez **NILEMDO®** ou **NUSTENDI®** en une prise orale journalière.<sup>4,5</sup>

**NILEMDO®** ▼  
(acide bempédoïque)

**NUSTENDI®** ▼  
(acide bempédoïque et ézétimibe)

**Add on to take back control**

 **Daiichi-Sankyo**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

\* L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).<sup>4,5</sup>

\*\*vs placebo en plus des statines à des doses maximales tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.<sup>6</sup> Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.<sup>7,9</sup> vs placebo en plus des statines maximale tolérées.<sup>10</sup>

**RÉFÉRENCES** : 1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788 (Supplementary Material). 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 ; 27(6) : 593-603. 11. Bays H.E. et al., Journal of Clinical Lipidology 2020 ; 14(5). EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité.