

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2020

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



Louvain médical

COVID-19 et gériatrie
Polyarthrite : rémission précoce
Handicap et soutien juridique
Prix Nobel 2020 : CRISPR-Cas9
Hépatite C
Cas cliniques

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



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

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

OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE



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

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



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

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®^{§2}



BÉNÉFICES CV PROUVÉS^{1,3*}

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

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

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

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADNr). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de Ozempic et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie [définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l] en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, œdème diabétique (peu fréquent), fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, pancréatite aigüe, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide ; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Pancréatites aiguës** : La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,3 % pour le sémaglutide et 0,2 % pour le comparateur. Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,5 % pour le sémaglutide et de 0,6 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 03/2020.

Références : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Mars 2020. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. Ahmann AJ, Caporin M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on April 2020 : chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.



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

BE200ZM00005 - AVR 2020



COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

NOVEMBRE - DECEMBRE 2020

GÉRIATRIE

COVID-19 : présentation clinique et mortalité des 50 premiers patients gériatriques hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc au printemps 2020

Cédric Mahiat, Séverine Henrard, Isabelle Gilard, Nicolas Lanthier, Peter Stärkel, Isabelle De Brauwier, Pascale Cornette, Benoit Boland 503

RHUMATOLOGIE

Polyarthrite débutante : intérêt de la rémission précoce

Emilie Sapart, Stéphanie Dierckx, Tatiana Sokolova, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Adrien Nzeusseu, Bernard Lauwerys, Patrick Durez 512

DROIT ET HANDICAP

Soutien juridique dans le domaine du handicap : pourquoi et comment ?

Anne Ketelaer 518

PRIX NOBEL 2020

Le potentiel thérapeutique des « Ciseaux Moléculaires » : perspectives du prix Nobel de chimie 2020

Nathalie Lannoy, Cédric Hermans 526

L'hépatite chronique C, une maladie chronique en voie de disparition avec votre complicité : perspectives du prix Nobel de médecine 2020

Yves Horsmans 530

CAS CLINIQUES

Résistance multiple aux antiagrégants plaquettaires

Silvio Wallemacq, Mohamed Ben Yedder, Patrick Timmermans, Jérémie Gras, Vincent Haufroid, Benjamin Hennart, Cédric Hermans 534

Usage et abus de produits de comblement en urologie

Walther Brochier, Greet Swinnen, Peter De Wil, Sam Ward 541

Anesthésie sans opiacés : intérêt pour les pays sub-sahariens ?

Ismaël Guibla, Jean-Paul Lechat, Ibrahim Alin Traore 546

Jette, le 2 novembre 2020

Reprise de Eplerenone Mylan, Pregabaline Mylan et Venlafaxine Retard Mylan de Mylan S.R.L. et de Latanotears de Meda Pharma S.A. par Aurobindo S.A.

Cher docteur,

Nous avons le plaisir de vous annoncer que Aurobindo en Europe reprend certains médicaments de Mylan S.R.L.

Aurobindo S.A. reprend les dossiers et la documentation relative à ces produits, les autorisations de mise sur le marché, les informations commerciales ainsi que l'inventaire produit existant. Cette reprise a lieu dans le cadre de la cession d'un certain nombre de médicaments Mylan en Europe, tel qu'exigé par la Commission européenne. Aurobindo S.A. intégrera ces produits dans ses opérations commerciales existantes en Belgique et se concentrera sur leur développement.

En Belgique, les produits ci-dessous seront repris:

Code CNK	Libellé produit (SKU)	Date de la reprise
3643-178	Eplerenone Mylan 25 mg 30 comprimés pelliculés	02 NOV 2020
3643-186	Eplerenone Mylan 25 mg 90 comprimés pelliculés	
3643-194	Eplerenone Mylan 50 mg 30 comprimés pelliculés	
2889-533	LATANOTEARS 50 microgrammes/ml, collyre en solution 3 FLAC 2,5 ml	
3296-746	Prégabaline Mylan 150 mg 200 gélules	
3296-738	Prégabaline Mylan 150 mg 56 gélules	
3631-272	Prégabaline Mylan 25 mg 100 gélules	
3296-753	Prégabaline Mylan 300 mg 56 gélules	
3296-761	Prégabaline Mylan 300 mg 200 gélules	
3296-712	Prégabaline Mylan 75 mg 14 gélules	
3631-280	Prégabaline Mylan 75 mg 200 gélules	
3296-720	Prégabaline Mylan 75 mg 56 gélules	
2551-240	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 100 gélules à libération prolongée	
2546-240	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 28 gélules à libération prolongée	
2546-257	Venlafaxine Retard Mylan 150 mg 56 gélules à libération prolongée	

32 AURO MED 2020_V3- 11/2020

2615-672	Venlafaxine Retard Mylan 37,5 mg 28 gélules à libération prolongée	
2615-680	Venlafaxine Retard Mylan 37,5 mg 56 gélules à libération prolongée	
2551-232	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 100 gélules à libération prolongée	
2546-224	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 28 gélules à libération prolongée	
2546-208	Venlafaxine Retard Mylan 75 mg 56 gélules à libération prolongée	

Aurobindo s'étend en Europe depuis 2006 grâce à une croissance organique ainsi qu'à une série d'acquisitions choisies avec soin dans différents marchés clés. Aurobindo est désormais présent dans 11 pays européens : le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, l'Italie, l'Espagne, les Pays-Bas, la Belgique, le Portugal, la Pologne, la République Tchèque et la Roumanie. Cette reprise contribue à la stratégie de croissance d'Aurobindo en Europe.

Aurobindo travaille en collaboration avec Mylan afin d'assurer une transition fluide de ces produits dans les mois à venir. Comme dans toute transaction, le processus d'intégration se fera de manière graduelle. Nous vous informerons de manière régulière et nous souhaitons vous assurer que nous mettons tout en œuvre pour garantir une transition homogène.

Si vous avez des questions concernant cette reprise et ce que cela représente pour vous, n'hésitez pas à nous contacter.

Bien à vous,



Guy Brits
General Manager Aurobindo S.A.

COVID-19 : PRÉSENTATION CLINIQUE ET MORTALITÉ DES 50 PREMIERS PATIENTS GÉRIATRIQUES HOSPITALISÉS AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC AU PRINTEMPS 2020

Cédric Mahiat, Séverine Henrard, Isabelle Gilard, Nicolas Lanthier, Peter Stärkel, Isabelle De Brauwer, Pascale Cornette, Benoit Boland

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 503-511

Objectifs. Bien que la majorité des décès intra-hospitaliers liés à la COVID-19 survienne chez des patients de plus de 75 ans, cette population a été peu étudiée. Cette étude vise à décrire la présentation clinique et le taux de mortalité intrahospitalière de ces patients.

Méthodes. Étude de cohorte rétrospective des 50 premiers patients atteints de la COVID-19 admis en gériatrie aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Résultats. Avant l'admission, les patients (âge médian : 88 ans) étaient vulnérables (16%), légèrement/modérément fragiles (32%), sévèrement/très sévèrement fragiles (52%) selon le score de fragilité clinique, et présentaient des syndromes gériatriques (troubles cognitifs 54%, chutes à répétition 44% et dénutrition 40%). Chez 36% des patients, la présentation initiale de la COVID-19 était atypique (symptômes de delirium ou digestifs). La mortalité intra-hospitalière était élevée (52%) et n'était pas associée au degré de fragilité, mais à un âge plus avancé, une tension artérielle systolique plus basse, une lactate déshydrogénase sérique plus élevée et des infiltrats pulmonaires marqués lors du diagnostic.

Conclusions. Chez les premiers patients gériatriques atteints de la COVID-19, le symptôme initial était souvent trompeur, la mortalité intra-hospitalière était élevée (52%), et les facteurs pronostiques restent à déterminer, en particulier l'effet de la fragilité clinique.

POLYARTHRITE DÉBUTANTE : INTÉRÊT DE LA RÉMISSION PRÉCOCE

Emilie Sapart, Stéphanie Dierckx, Tatiana Sokolova, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Adrien Nzeusseu, Bernard Lauwerys, Patrick Durez

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 512-517

La polyarthrite est une affection inflammatoire chronique, d'origine immunitaire, caractérisée par une atteinte du tissu synovial pouvant détruire progressivement les articulations associée parfois à des manifestations extraarticulaires

Ce rhumatisme, très hétérogène, peut causer des douleurs invalidantes, un handicap fonctionnel, entraînant une importante réduction de la qualité de vie.

Le diagnostic précoce et une meilleure compréhension de sa physiopathogénie ont permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un changement substantiel dans la prise en charge de cette affection.

SOUTIEN JURIDIQUE DANS LE DOMAINE DU HANDICAP : POURQUOI ET COMMENT ?

Anne Ketelaer

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 518-525

La législation internationale, européenne et nationale dans le domaine du handicap étant particulièrement vaste et complexe, celle-ci est encore trop souvent mal comprise ou méconnue non seulement des personnes en situation de handicap et des familles mais aussi du grand public, des autorités publiques, politiques, des établissements scolaires, des employeurs du secteur public et privé.

En outre, les personnes en situation de handicap éprouvent de grandes difficultés à faire respecter leurs droits. Or, l'inclusion commence par la connaissance et le respect de ses droits les plus fondamentaux. C'est pourquoi, DHEI, une nouvelle ASBL dans le paysage du handicap et de l'inclusion a été créée. Structure

de soutien juridique dans le domaine du handicap, elle a pour objectif de rendre le droit accessible aux personnes en situation de handicap et à leurs familles, de même qu'aux professionnels via deux axes principaux : la formation à la législation du handicap et l'assistance juridique de première ligne. Conjuguant à la fois l'humain et la technicité du droit, elle privilégie essentiellement le travail en réseaux en collaboration avec différents partenaires ayant une grande expérience dans le domaine du handicap sans en répercuter les frais occasionnés sur les personnes en situation de handicap et leurs familles.

LE POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DES « CISEAUX MOLÉCULAIRES » : PERSPECTIVES DU PRIX NOBEL DE CHIMIE 2020

Nathalie Lannoy, Cédric Hermans

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 526-529

Le prix Nobel de chimie 2020 a été décerné à deux généticiennes, l'une française, Emmanuelle Charpentier, l'autre américaine, Jennifer Doudna pour la mise au point des « ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 ». Véritable innovation dans le domaine de la biologie moléculaire, cet outil peut facilement, rapidement et à moindre coût éditer le génome, en principe, de n'importe quelle cellule. Son utilisation dans tous les domaines du vivant permet des applications scientifiques, médicales, agronomiques et industrielles pour le meilleur ou pour le pire.

L'HÉPATITE CHRONIQUE C, UNE MALADIE CHRONIQUE EN VOIE DE DISPARITION AVEC VOTRE COMPLICITÉ : PERSPECTIVES DU PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2020

Yves Horsmans

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 530-533

Le prix Nobel de médecine 2020 a été décerné aux trois personnes qui ont le plus contribué à l'identification du virus de l'hépatite non-A, non-B appelé virus de l'hépatite C. Cette identification a non seulement permis de connaître l'épidémiologie du virus mais aussi son mode de contamination, son mode de reproduction et finalement aboutir au développement de traitements anti-viraux directs. Ces traitements ont une telle efficacité que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a émis comme objectif l'éradication de ce virus.

RÉSISTANCE MULTIPLE AUX ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Silvio Wallemacq, Mohamed Ben Yedder, Patrick Timmermans, Jérémie Gras, Vincent Haufroid, Benjamin Hennart, Cédric Hermans

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 534-540

La double antiagrégation plaquettaire (aspirine et clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) est la thérapie standard dans la prévention de la thrombose de stent après angioplastie coronaire. Cependant, des complications cardiovasculaires peuvent survenir malgré cette bithérapie. En particulier, la résistance au clopidogrel a été la plus étudiée. Certains cas de résistance aux autres antiagrégants plaquettaires, comme le prasugrel et le ticagrelor, ont été récemment rapportés. Des tests de laboratoire ont été développés afin d'évaluer le degré d'inhibition plaquettaire sous traitement, mais l'utilité de ces tests reste controversée en pratique clinique.

USAGE ET ABUS DE PRODUITS DE COMPLEMENT EN UROLOGIE

Walther Brochier, Greet Swinnen, Peter De Wil, Sam Ward

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 541-545

L'injection de produits de comblement à visée esthétique est une pratique qui date de plusieurs dizaines d'années. De plus en plus des patients ont recours à ces techniques, avec comme but ultime d'augmenter la circonférence de la verge pour satisfaire leurs besoins sexuels et/ou pallier à un malaise physique. Ceci peut mener, surtout en cas d'injection de produits inadéquats dans un cadre non-professionnel, à des complications importantes. Ces complications sont surtout vues avec les injections de silicone, qui, contrairement à l'acide hyaluronique ou la graisse autologue, est un produit non-résorbable. Cet article traite d'un cas clinique d'un homme de 37 ans pris en charge dans notre service pour douleurs, tuméfaction préputiale et perte de fonction sexuelle après auto-injection de silicone. Une revue de la littérature sur le sujet est décrite.

ANESTHÉSIE SANS OPIACÉS : INTÉRÊT POUR LES PAYS SUB-SAHARIENS ?

Ismaël Guibla, Jean-Paul Lechat, Ibrahim Alain Traore

Louvain Med 2020 novembre-décembre; 139 (09-10): 546-551

L'usage systématique des opiacés a fait perdre de vue leurs effets secondaires notamment la détresse respiratoire, l'hyperalgésie, les nausées-vomissements postopératoires. Les pays africains au sud du Sahara sont confrontés au problème de surveillance post-interventionnelle alors que les problèmes respiratoires après une chirurgie sont fréquents. De plus, ils connaissent des difficultés dans la prise en charge de la douleur et des nausées-vomissements. Ils sont également confrontés à des ruptures de stock d'opiacés, responsables du report des interventions chirurgicales, dans un contexte où l'accès à la chirurgie relève d'un "parcours du combattant". L'anesthésie sans opiacés pourrait être une alternative intéressante, d'autant plus que les médicaments à utiliser sont accessibles avec des protocoles simples. Par conséquent, les anesthésistes de ces pays doivent s'intéresser à cette technique d'anesthésie, définir sa place dans leur pratique quotidienne et de partager ses avantages éventuels dans un contexte de ressources limitées.



A path towards improved
postprandial glycaemic control
for adult patients
with diabetes mellitus.

NEW! Lyumjev™ a novel ultra-fast formulation
of insulin lispro, dosed 0-2 min before the
start of the meal significantly improving
postprandial glucose control versus Humalog¹.

1. SPC Lyumjev - Last approved version

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

This material is meant only for individuals allowed by law
to prescribe or deliver medicines.

Prescription medicine

PP-UR-BE-0019 - NOVEMBER 2020

LYUMJEV[™]
(insulin lispro)

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet

d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lyumjev 200 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Lyumjev 100 : Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg). **Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon** Chaque flacon contient 1000 unités d'insuline lispro dans 10 mL de solution. **Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche** Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. **Lyumjev 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli** Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection. **Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli** Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité en une seule injection. **Lyumjev 200 :** Chaque mL contient 200 unités d'insuline lispro* (équivalent à 6,9 mg). Chaque stylo pré-rempli contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 mL. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection.

*Produite dans *E. Coli* par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution aqueuse, limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

4.1. Indications thérapeutiques Traitement du diabète chez les adultes. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie Lyumjev est une insuline prandiale pour injection sous-cutanée à administrer entre zéro et deux minutes avant le début du repas, et possiblement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1). Lyumjev 100 unités/mL est adapté à une administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) et est utilisé à la fois pour couvrir les besoins d'insuline en bolus et en basal. Lyumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré dans une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI). Lyumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré par voie intraveineuse. La posologie initiale doit tenir compte du type de diabète, du poids du patient et de sa glycémie. Lors de la prescription de Lyumjev, son début d'action précoce doit être pris en compte (voir rubrique 5.1). L'adaptation continue de la posologie de Lyumjev doit être basée sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires, lors du passage d'une autre insuline à Lyumjev, en cas de modifications de l'activité physique, de changements de médicaments concomitants, de modifications des habitudes alimentaires (par exemple quantité et type d'aliments, moment de la prise alimentaire), de modifications de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Passage d'une autre insuline prandiale à Lyumjev.** En cas de passage d'une autre insuline prandiale à Lyumjev, le changement peut être effectué sur la base d'unité à unité. La concentration en insuline des analogues de l'insuline, y compris Lyumjev, est exprimée en unités. Une (1) unité de Lyumjev correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide. **Doses omises** Les patients qui oublient leur dose au moment du repas doivent surveiller leur glycémie pour décider si une dose d'insuline est nécessaire, et reprendre leur schéma posologique habituel au repas suivant. **Populations particulières Personnes âgées (≥ 65 ans)** La sécurité et l'efficacité de Lyumjev chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée. **Insuffisance rénale** Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle. **Insuffisance hépatique** Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconogénèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Lyumjev 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** Les patients doivent avoir été formés à l'utilisation de l'insuline et à la technique d'injection appropriée avant l'instauration du traitement par Lyumjev. Les patients doivent être informés de : Toujours vérifier les étiquettes de l'insuline avant administration. Inspecter visuellement Lyumjev avant emploi et ne pas l'utiliser en présence de particules ou d'une coloration anormale. Une rotation des sites d'injection ou de perfusion devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Prévoir un moyen d'administration de rechange ou alternatif en cas de défaillance du système d'administration utilisé. **Injection sous-cutanée** Lyumjev doit être administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras, la cuisse ou les fesses (voir rubrique 5.2). Lyumjev doit généralement être administré en association avec une insuline à action intermédiaire ou à longue durée d'action. Un site d'injection différent doit être utilisé en cas d'injection simultanée d'une autre insuline. Lors de l'injection, il faut s'assurer que l'aiguille n'ait pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Les dispositifs doivent être jetés si des parties semblent cassées ou endommagées. L'aiguille doit être jetée après chaque injection. **Lyumjev en flacons** Si une administration par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue est nécessaire, un flacon doit être utilisé. La seringue doit être graduée à 100 unités/mL. Les patients utilisant des flacons ne doivent jamais partager les aiguilles ou les seringues. **Lyumjev en cartouches** Les cartouches de Lyumjev conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées avec un stylo réutilisable Lilly. Les cartouches de Lyumjev ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car l'équivalence du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos. Les instructions pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et administrer l'insuline. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée. **Lyumjev KwikPens** Les stylos 100 unités/mL KwikPen, Junior KwikPen et 200 unités/mL KwikPen conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées. Lyumjev est disponible en deux concentrations : Lyumjev 100 unités/mL KwikPen et Lyumjev 200 unités/mL KwikPen. Le stylo 100 unités/mL et 200 unités/mL KwikPen délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités en une seule injection, par paliers de 0,5 unité. Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent. Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen est adapté aux patients pour qui un ajustement plus précis de la dose d'insuline serait bénéfique. Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter le manuel d'utilisation fourni avec la notice. Afin de prévenir la transmission

		Prix Public	Remboursement (Af)
LYUMJEV KWIKPEN 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN JUNIOR 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN 200 UI/ml	5 x 3 ml	77,37 €	0,00 €
LYUMJEV CARTOUCHE 100 UI/ml	5 x 3 ml	38,89 €	0,00 €
LYUMJEV FLACON 100 UI/ml	1x 10 ml	25,09 €	0,00 €

éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) (pompe à insuline)** Utilisez une pompe à insuline compatible. Remplissez le réservoir de la pompe à partir d'un flacon de Lyumjev 100 unités/mL. Les patients utilisant une pompe doivent suivre les instructions fournies avec la pompe et le matériel de perfusion. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Lors du remplissage du réservoir de la pompe, utilisez la longueur d'aiguille adaptée au système de remplissage afin d'éviter d'endommager celui-ci. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel de perfusion peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie (voir rubrique 4.4). **Voie intraveineuse** Lyumjev 100 unités/mL est disponible en flacons si une administration par voie intraveineuse est nécessaire. Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. L'administration par voie intraveineuse de Lyumjev 100 unités/mL doit être réalisée sous contrôle médical. **4.3. Contre-indications** Hypoglycémie. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8. Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** L'effet le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (très fréquent) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9). Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Tableau 1. Effets indésirables Classes de systèmes d'organes MedDRA Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : Hypoglycémie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : Lipodystrophie, Rash, Prurit; Fréquence indéterminée : Amyloïdose cutanée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection, Réactions allergiques*; Peu fréquent : Œdème; *Voir la rubrique 4.8 Description d'effets indésirables sélectionnés **Description d'effets indésirables sélectionnés Hypoglycémie** L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par insuline. L'incidence des cas d'hypoglycémie sévère dans les études cliniques de phase 3 de 26 semaines était de 5,5 % pour les patients ayant un diabète de type 1 et de 0,9 % pour les patients ayant un diabète de type 2 (voir tableaux 2 et 3). Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : apathie, confusion, palpitations, sueurs, vomissements et céphalées. Parmi toutes les études, il n'a été observé aucune différence clinique significative sur la fréquence des hypoglycémies entre l'administration de Lyumjev ou celle du comparateur (autre médicament contenant de l'insuline lispro). Dans les études où Lyumjev et le comparateur ont été administrés à différents moments par rapport aux repas, aucune différence de fréquence des hypoglycémies, cliniquement pertinente, n'a été observée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Lyumjev par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus précoce. **Réactions allergiques** Des réactions allergiques sévères, généralisées, mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir avec n'importe quelle insuline, y compris Lyumjev. Cela inclut l'anaphylaxie, les réactions cutanées généralisées, l'angioedème, le bronchospasme, l'hypotension et le choc. **Réactions au site d'injection** Comme avec d'autres insulinothérapies, les patients peuvent présenter un rash, une rougeur, une inflammation, une douleur, des ecchymoses ou des démangeaisons au niveau du site d'injection de Lyumjev. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement. **Immunogénicité** L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance de Lyumjev. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4). **Œdème** Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un ancien mauvais contrôle métabolique est amélioré par une insulinothérapie intensifiée. **Populations particulières** D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline lispro en général, il n'a été noté aucune différence de fréquence, de nature ou de sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique avec ce qui a pu être observé plus largement dans le reste de la population. Les informations de sécurité chez les patients très âgés (≥ 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère sont limitées (voir rubrique 5.1). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles Mado, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1422/001 EU/1/20/1422/002 EU/1/20/1422/003 EU/1/20/1422/004 EU/1/20/1422/005 EU/1/20/1422/006 EU/1/20/1422/007 EU/1/20/1422/008 EU/1/20/1422/009 EU/1/20/1422/010 EU/1/20/1422/011 EU/1/20/1422/012 EU/1/20/1422/013 EU/1/20/1422/014 EU/1/20/1422/015 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 24 mars 2020 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 26 août 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

COVID-19 : présentation clinique et mortalité des 50 premiers patients gériatriques hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc au printemps 2020

Cédric Mahiat ^{1#}, Séverine Henrard ^{2,3#}, Isabelle Gilard ¹, Nicolas Lanthier ^{4,5}, Peter Stärkel ^{4,5}, Isabelle De Brauer ^{1,3}, Pascale Cornette ^{1,3}, Benoit Boland ^{1,3}

COVID-19: clinical presentation and mortality of the first 50 geriatric patients hospitalized at the Cliniques universitaires Saint-Luc in spring 2020

Objectives. Although the majority of COVID-19-related in-hospital deaths were reported in patients over 75 years of age, this population has been scarcely described so far. This study was aimed at describing the clinical presentation and in-hospital mortality rate of these geriatric patients.

Methods. This retrospective cohort studied the first 50 patients that were affected with COVID-19 and admitted to geriatric wards at Cliniques universitaires Saint-Luc.

Results. Before admission, the patients (median age: 88 years) were vulnerable (16%), mildly/moderately frail (32%), and severely/very severely frail (52%) according to the clinical frailty scale, whilst presenting with geriatric syndromes (cognitive impairment in 54%, recurrent falls in 44%, and malnutrition in 40%). In 36% of patients, the initial COVID-19 presentation was atypical, consisting of delirium-related or digestive symptoms. The in-hospital mortality rate was high (52%), while being not associated with the degree of frailty; the patients' mortality rate was associated upon diagnosis with older age, lower systolic blood pressure, higher serum lactate dehydrogenase levels, and marked lung infiltrates.

Conclusions. Concerning the first geriatric COVID-19-affected patients, the initial symptom was often misleading, and the in-hospital mortality rate was high (52%), whereas the prognosis factors still need to be better defined, particularly as for the impact of clinical frailty.

KEY WORDS

Geriatric medicine, COVID-19, cohort study, frailty, in-hospital mortality rate

Objectifs. Bien que la majorité des décès intra-hospitaliers liés à la COVID-19 survienne chez des patients de plus de 75 ans, cette population a été peu étudiée. Cette étude vise à décrire la présentation clinique et le taux de mortalité intra-hospitalière de ces patients.

Méthodes. Étude de cohorte rétrospective des 50 premiers patients atteints de la COVID-19 admis en gériatrie aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Résultats. Avant l'admission, les patients (âge médian : 88 ans) étaient vulnérables (16%), légèrement/modérément fragiles (32%), sévèrement/très sévèrement fragiles (52%) selon le score de fragilité clinique, et présentaient des syndromes gériatriques (troubles cognitifs 54%, chutes à répétition 44% et dénutrition 40%). Chez 36% des patients, la présentation initiale de la COVID-19 était atypique (symptômes de delirium ou digestifs). La mortalité intra-hospitalière était élevée (52%) et n'était pas associée au degré de fragilité, mais à un âge plus avancé, une tension artérielle systolique plus basse, une lactate déshydrogénase sérique plus élevée et des infiltrats pulmonaires marqués lors du diagnostic.

Conclusions. Chez les premiers patients gériatriques atteints de la COVID-19, le symptôme initial était souvent trompeur, la mortalité intra-hospitalière était élevée (52%), et les facteurs pronostiques restent à déterminer, en particulier l'effet de la fragilité clinique.

Que savons-nous à ce propos ?

La majorité des décès intra-hospitaliers liés à la COVID-19 survient chez des patients âgés de plus de 75 ans. Le taux de mortalité intra-hospitalière n'a pas pu être calculé de façon valide dans la plupart des premières études publiées car les données ont été analysées avant que le séjour hospitalier de tous les patients inclus ne soit terminé (biais de censure). Peu d'études ont rapporté l'influence des caractéristiques propres aux patients gériatriques (symptômes atypiques, fragilité et syndromes gériatriques) sur la mortalité intra-hospitalière liée à la COVID-19.

What is already known about the topic?

The majority of COVID-19 in-hospital deaths occur in patients over 75 years of age. The in-hospital mortality rate could not be validly calculated in most of the published studies, given that the data were analysed before the inpatients included in the study were discharged, possibly resulting in a censoring bias. Few studies have so far reported the influence of specific geriatric patient characteristics, such as atypical symptoms, frailty, and geriatric syndromes, on COVID-19-related in-hospital mortality.

Que nous apporte cet article ?

Notre cohorte de patients gériatriques hospitalisés avec un suivi jusqu'à la sortie de l'hôpital pour tous les patients inclus permet de calculer un taux de mortalité intra-hospitalière de 52%. La mortalité intra-hospitalière n'était pas associée à l'institutionnalisation, au degré de fragilité, ni à d'autres syndromes gériatriques mais bien à l'âge plus avancé, une pression artérielle systolique plus basse, une lactate déshydrogénase sérique plus élevée et des infiltrats pulmonaires marqués lors du diagnostic de la COVID-19. La présentation initiale de la COVID-19 peut être atypique (symptômes de delirium ou digestifs) chez les patients gériatriques, ce qui peut être un piège diagnostique.

What does this article bring up for us?

Our cohort of geriatric inpatients that were followed-up until hospital discharge of all patients included into the analysis enabled us to calculate a 52% in-hospital mortality rate. This in-hospital mortality was not associated with nursing home residency or degree of clinical frailty, nor was it associated with other geriatric syndromes. Nevertheless, this in-hospital mortality rate was revealed to be well associated with older age, lower systolic blood pressure, higher serum lactate dehydrogenase levels, and marked lung infiltrates observed upon COVID-19 diagnosis. The initial COVID-19 presentation is often atypical among geriatric patients, consisting of delirium-related manifestations or digestive symptoms. This atypical COVID-19 presentation may constitute a diagnosis trap.

INTRODUCTION

En décembre 2019, des cas de pneumonie d'origine indéterminée ont été signalés à Wuhan, en Chine, et quelques semaines plus tard, l'agent causal, un nouveau bêta-coronavirus appelé SARS-CoV-2, a été identifié (1). Il s'est rapidement répandu dans le monde entier et la maladie, la COVID-19, a déjà tué plus d'un million de personnes en date du 11 octobre 2020 (2). Bien que l'âge moyen des patients hospitalisés décédés de la COVID-19 soit d'environ 75 ans (3,4), la maladie a été peu décrite chez ces patients très âgés, et les publications ne tiennent pas toujours compte des syndromes gériatriques qui pourraient avoir un impact sur la mortalité intra-hospitalière (MIH) de ces patients.

Pour être valide et éviter un biais de censure, la mesure d'un taux de MIH nécessite de suivre une cohorte de patients hospitalisés atteints par la maladie jusqu'à la fin de leur séjour hospitalier, les patients étant soit décédés, soit sortis vivants de l'hôpital (5).

Une caractéristique importante des patients âgés est leur hétérogénéité en termes de comorbidités et de statut fonctionnel (6). Le score de fragilité clinique (SFC) peut aider les cliniciens à déterminer le degré

de fragilité du patient (7). Ce score est également corrélé au risque de MIH des patients gériatriques admis pour une affection médicale aiguë (8). Les patients fragiles de plus de 75 ans nécessitant une hospitalisation sont souvent admis dans des services de gériatrie.

L'objectif de cette étude était d'explorer la présentation clinique et le taux de MIH des premiers patients gériatriques hospitalisés avec la COVID-19 dans un hôpital universitaire belge au printemps 2020.

MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective avec suivi complet jusqu'à la sortie de l'hôpital des patients hospitalisés entre le 11 mars 2020 et le 17 avril 2020 dans les services de gériatrie COVID-19 des Cliniques universitaires Saint-Luc.

PARTICIPANTS

Les critères d'inclusion étaient : 1) âge ≥ 75 ans,

2) vulnérabilité/fragilité (SFC ≥ 4) (7), 3) COVID-19 confirmée par Polymerase Chain Reaction (PCR), et 4) bilan complet (symptômes, signes, tests de laboratoire, imagerie pulmonaire) disponible lors du diagnostic de la COVID-19. Les quelques patients admis d'emblée en soins palliatifs (décès dans les deux jours, n=4) et ceux présentant une infection à SARS-CoV-2 asymptomatique pendant au moins 14 jours après une PCR de dépistage positive (n=5) ont été exclus de l'étude.

COLLECTE DES DONNÉES ET DÉFINITIONS

Les données anonymisées ont été extraites rétrospectivement des dossiers médicaux par deux investigateurs indépendants. Des informations sociodémographiques, les antécédents médicaux, la médication habituelle et les syndromes gériatriques préexistants ont été recueillis. Le degré de fragilité du patient avant son admission à l'hôpital a été déterminé sur base des données du dossier médical à l'aide du score de fragilité clinique (SFC) (7). Les syndromes gériatriques comprenaient les troubles cognitifs (diagnostic de démence, ou antécédent de déclin cognitif progressif), les chutes à répétition (≥ 2 chutes au cours de l'année écoulée), la dénutrition (sur base de l'évaluation d'un diététicien). Les symptômes, les paramètres vitaux, les données de l'examen clinique, des biologies et de l'imagerie médicale ont été recueillis au moment du diagnostic de la COVID-19. La fièvre et les symptômes respiratoires (toux, dyspnée, expectorations) ont été considérés comme des manifestations typiques de la COVID-19 (9). Les symptômes de delirium étaient l'apparition aiguë d'une apathie ou d'une agitation. Les infiltrats pulmonaires marqués ont été définis comme la présence d'infiltrats bilatéraux à la radiographie thoracique et/ou $\geq 25\%$ d'atteinte pulmonaire au scanner thoracique. La gravité de la COVID-19 au moment du diagnostic a été définie comme étant légère, sévère ou critique selon les critères utilisés par l'équipe chinoise « The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team » (3).

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était le statut vital (décédé ou vivant) à la sortie de l'hôpital. Les critères de jugement secondaires étaient les syndromes gériatriques et la fragilité selon le score de fragilité clinique (SFC).

ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques des patients sont présentées sous forme de médiane [P_{25} , P_{75}] pour les variables continues et ont été comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis entre les patients décédés à l'hôpital et ceux qui sont sortis vivants. Les caractéristiques

catégorielles sont présentées sous forme de nombres et de proportions, et sont comparées entre les deux groupes en utilisant le test du χ^2 de Pearson, le test du χ^2 de Pearson avec correction de continuité de Yates, ou le test de Fisher-Freeman-Halton selon la condition de validité de chaque test. Les courbes de survie ont été générées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Dans l'analyse de survie, le délai avant l'événement a été défini comme étant le temps écoulé entre la date des premiers symptômes et la sortie de l'hôpital (mort ou vivant). Les facteurs associés au décès, compte tenu du délai avant l'événement, ont été évalués par régression des risques proportionnels de Cox et présentés sous forme de hazard ratio (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%). Toutes les variables ayant une valeur $p < 0,15$ dans le modèle univarié ont été candidates pour le modèle multivarié. Les variables ayant un facteur d'inflation de variance > 5 ont été exclues. Une sélection par étapes utilisant le critère d'information d'Akaike a ensuite été effectuée pour sélectionner le modèle multivarié final. L'hypothèse de risques proportionnels a été vérifiée. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de la version 3.6.1 du logiciel R. (Free Software Foundation Inc., Boston, MA, USA) (10). Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

APPROBATION ÉTHIQUE

Cette étude a été réalisée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel (Comité d'éthique hospitalo-facultaire, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ; Réf. B 403/2020/13MAI/272). Le comité d'éthique a donné son accord pour l'exemption au principe de consentement éclairé.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE BASE

Selon le score de fragilité clinique, les 50 patients hospitalisés en unité de gériatrie et présentant la COVID-19 (âge médian 88 ans), étaient vulnérables (16%), légèrement fragiles (12%), modérément fragiles (20%), sévèrement fragiles (40%) ou très sévèrement fragiles (12%). Aucun patient n'était en phase terminale. Les SFC se situaient entre 4 et 8, avec une valeur médiane [P_{25} - P_{75}] de 7 [5-7] (Tableau 1). Les syndromes gériatriques préexistants les plus courants étaient les suivants : troubles cognitifs (54%), chutes à répétition (44%), dénutrition (40%) et poly-médication sévère (≥ 10 médicaments par jour : 36%). Les comorbidités principales comprenaient l'hypertension artérielle (60%), l'insuffisance rénale chronique (54%), les maladies respiratoires chroniques (28%), le diabète (24%) et le

TABLEAU 1. Caractéristiques des patients selon leur statut vital à la sortie de l'hôpital (vivants ou décédés) (N=50)

Variables	Total (N=50) Médiane (P ₂₅ ; P ₇₅) ou n (%)	Vivants (n=24) Médiane (P ₂₅ ; P ₇₅) ou n (%)	Décédés (n=26) Médiane (P ₂₅ ; P ₇₅) ou n (%)	p-valeur
Sociodémographiques				
Age, années	88 (83; 92)	87 (81; 89,5)	90 (87,25; 94)	0,005
Sexe masculin	27 (54,0)	12 (50,0)	15 (57,7)	0,586
Lieu de vie, MRS °	23 (46,0)	10 (41,7)	13 (50,0)	0,555
Profil gériatrique				
Score de Fragilité Clinique (SFC)°	7 (5; 7)	6 (5; 7)	7 (6; 7)	0,140
Sévèrement fragile (SFC ≥ 7) °	26 (52,0)	10 (41,7)	16 (61,5)	0,160
Troubles cognitifs	27 (54,0)	13 (54,2)	14 (53,8)	0,982
Chutes à répétition	22 (44,0)	11 (45,8)	11 (42,3)	0,802
Dénutrition +	18 (40,0)	7 (33,3)	11 (45,8)	0,393
Polymédication sévère °	18 (36,0)	11 (45,8)	7 (26,9)	0,164
Comorbidités				
Hypertension artérielle	30 (60,0)	18 (75,0)	12 (46,2)	0,038
Diabète	12 (24,0)	8 (33,3)	4 (15,4)	0,138
Cardiopathie ischémique	6 (12,0)	4 (16,7)	2 (7,7)	0,409
Insuffisance rénale chronique °	27 (54,0)	14 (58,3)	13 (50,0)	0,555
Maladie respiratoire chronique°	14 (28,0)	5 (20,8)	9 (34,6)	0,278
Cancer actif	8 (16,0)	1 (4,2)	7 (26,9)	0,071
Médication				
IEC/Sartan	18 (36,0)	12 (50,0)	6 (23,1)	0,048
Statines	13 (26,0)	7 (29,2)	6 (23,1)	0,624
Symptômes				
Symptômes respiratoires	36 (72,0)	17 (70,8)	19 (73,1)	0,860
Fièvre	30 (60,0)	15 (62,5)	15 (57,7)	0,729
Symptômes généraux	32 (64)	17 (70,8)	15 (57,7)	0,333
Symptômes ORL °	10 (20,0)	7 (29,2)	3 (11,5)	0,229
Symptômes de delirium	17 (34,0)	4 (16,7)	13 (50,0)	0,013
Symptômes digestifs	15 (30,0)	11 (45,8)	4 (15,4)	0,019
Signes				
Température corporelle, °C	36,8 (36,9; 37,8)	36,6 (36,3; 37,3)	37,2 (26,2; 37,8)	0,331
Tension artérielle systolique, mmHg	128 (113; 144)	137 (121,0; 150)	121 (110; 144)	0,053
Tests biologiques au diagnostic de la COVID-19				
CRP, mg/L	69,5 (42,5; 98,5)	53,5 (42; 76,5)	82 (52,5; 145,5)	0,072
Créatinine, mg/dL	1,25 (0,98; 1,52)	1,25 (0,96; 1,46)	1,25 (1; 1,58)	0,741
LDH, IU/L**	308 (279; 409)	288 (251; 310)	380 (306; 519)	0,006
CK, IU/L***	120 (58; 256)	77 (46; 138)	135 (67,25; 556)	0,065
Plaquettes, x10 ³ /µL*	206 (139; 264)	218 (138; 299)	195 (154; 258)	0,489
Neutrophiles, /µL*	5180 (3420; 7050)	5130 (3265; 5895)	5715 (3913; 8265)	0,279
Lymphocytes, /µL**	725 (560; 1187,5)	740 (615; 1420)	710 (560; 960)	0,364
Imagerie pulmonaire				
Infiltrats pulmonaires marqués °	20 (40,0)	5 (20,8)	15 (57,7)	0,008
Sévérité de la COVID-19 °				
Légère	14 (28,0)	8 (33,3)	6 (23,1)	
Sévère	36 (72,0)	16 (66,7)	20 (76,9)	
Critique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

* 1 valeur manquante (2,0%), ** 2 valeurs manquantes (4,0%), * 5 valeurs manquantes (10,0%), ** 6 valeurs manquantes (12,0%), *** 7 valeurs manquantes (14,0%).

IEC/Sartan : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou sartan. CRP : protéine C-réactive ; LDH: lactate déshydrogénase; CK: créatine kinase

° Définitions : MRS : maison de repos et de soins. Score de Fragilité Cliniques (SFC) : valeurs de 4 à 9 dans cette étude. Polymédication sévère : ≥ 10 médicaments quotidiens. Insuffisance rénale chronique : débit de filtration glomérulaire estimé <60 mL/min. Maladie respiratoire chronique : bronchopneumopathie chronique obstructive, fibrose pulmonaire, bronchiectasies, syndrome des apnées du sommeil. ORL : Oto-Rhino-Laryngologie. Infiltrats pulmonaires marqués : infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie thoracique et/ou ≥ 25% d'atteinte pulmonaire au scanner thoracique. La sévérité de la COVID-19 était définie selon les critères utilisés par l'équipe « The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team » (3).

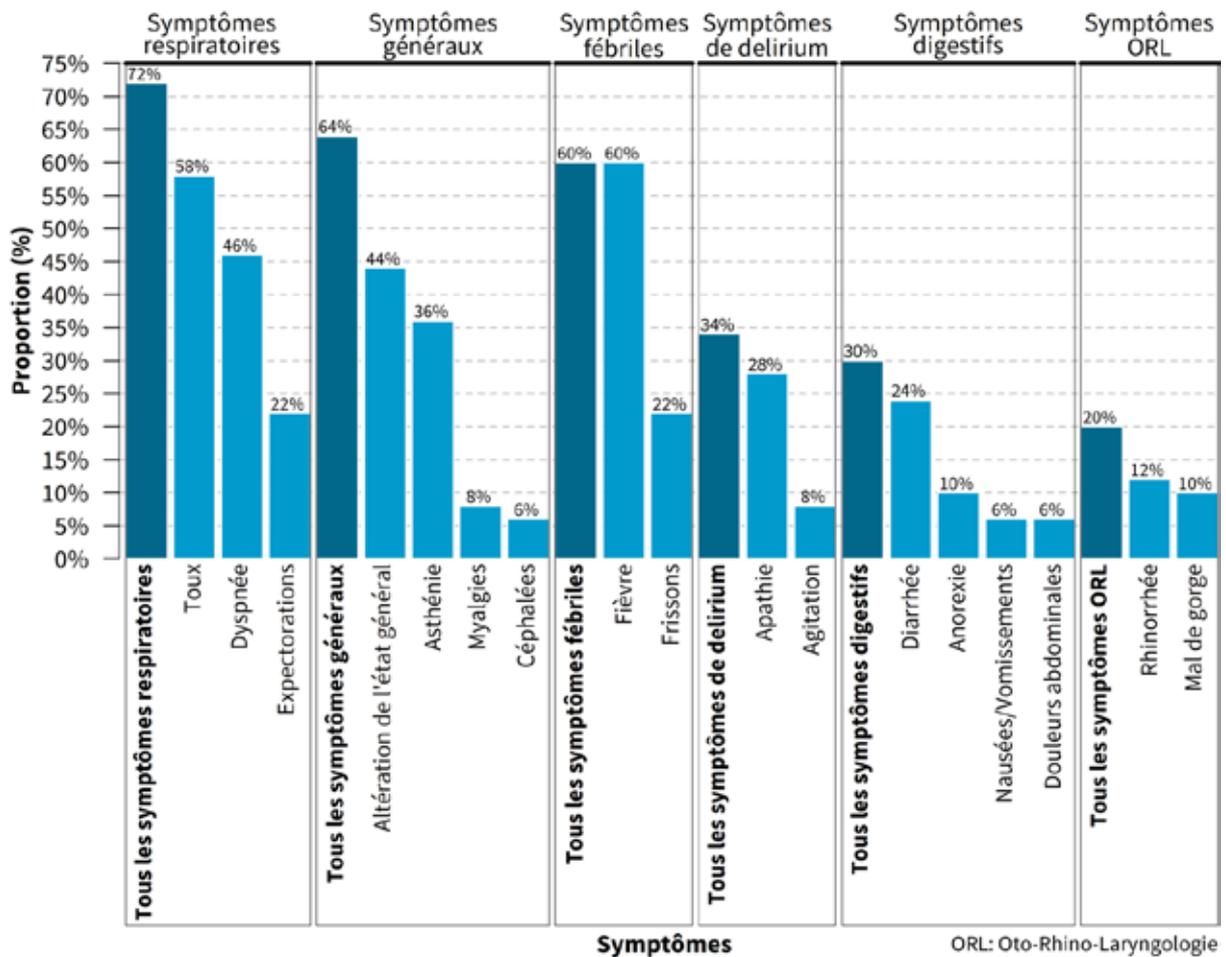
cancer actif (16%). L'obésité était peu fréquente (6%). La médication au domicile comprenait un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un sartan (IEC/Sartan) chez 18 patients (36%).

PRÉSENTATION DE LA COVID-19

Les principaux symptômes lors du diagnostic de la COVID-19 (Figure 1) étaient respiratoires (72%), généraux (64%), fébriles (60%), évocateurs de delirium (34%) et digestifs (30%). Chez 36 % des patients, le premier symptôme de la COVID-19 était atypique (asthénie/altération de l'état général n=6,

chute n=5, diarrhée n=3, agitation n=2, apathie n=1, dysarthrie n=1), en l'absence de fièvre et de symptôme respiratoire. Le délai médian [IQR] entre le premier symptôme de la COVID-19 et le diagnostic a été de 2 jours [1-5 jours]. Le tableau 1 montre les valeurs médianes [P₂₅-P₇₅] des principaux signes cliniques et des résultats de laboratoire au moment du diagnostic de la COVID-19. Sur les radiographies (n=47) et les scanners thoraciques (n=35), 40% des patients avaient alors des infiltrats pulmonaires marqués. La gravité de la COVID-19 au moment du diagnostic a été classée (3) comme légère et sévère dans 28% et 72% des cas, respectivement.

FIGURE 1. Prévalence des symptômes initiaux de la COVID-19 des 50 patients gériatriques hospitalisés



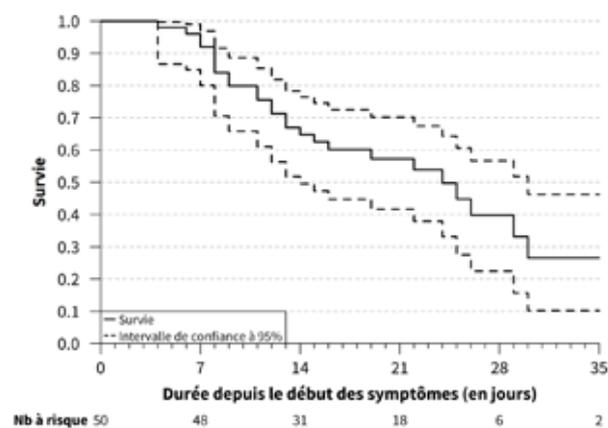
TAUX DE MORTALITÉ INTRA-HOSPITALIÈRE

Au total, 26 patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital et 24 en sont sortis vivant. Le taux de MIH était de 52% (n=26/50). Le tableau 1 compare les caractéristiques entre les patients décédés à l'hôpital et les patients qui ont quitté l'hôpital vivants. Les patients décédés à l'hôpital étaient significativement plus âgés (âge médian de 90 ans vs. 87 ans ; p=0,005) et présentaient au moment du diagnostic de la COVID-19 des symptômes de

delirium plus fréquents (50,0% vs. 16,7% ; p=0,013), une valeur médiane de lactate déshydrogénase (LDH) sérique plus élevée (380 UI/L vs. 288 UI/L ; p=0,006) et une prévalence plus élevée d'infiltrats pulmonaires marqués (57,7% vs. 20,8% ; p=0,008). Ils présentaient également une prévalence plus faible d'antécédents d'hypertension artérielle (46,2% vs. 75,0% ; p=0,038), de traitement chronique par IEC/Sartan (23,1% vs. 50,0% ; p=0,048) et de symptômes digestifs (15,4% vs. 45,8% ; p=0,019).

La figure 2 montre la courbe de survie de Kaplan Meier de ces 50 patients, à partir de leur premier symptôme de la COVID-19. La durée médiane de survie (IC 95%) était de 24 jours (14 ; 30 jours). Le risque de décès hospitalier (tableau 2) était plus élevé en analyse univariée en présence d'apathie (HR 2,91), de tension artérielle systolique <120 mmHg (HR 2,41), de LDH \geq 300 UI/L (HR 2,88) et d'infiltrats pulmonaires marqués (HR 2,69) lors du diagnostic de la COVID-19 (Tableau 2). Aucune association n'a été observée entre le risque de décès et le sexe, l'institutionnalisation en maison de repos et de soins (MRS), un SFC \geq 7, les antécédents d'hypertension artérielle, une valeur basse de lymphocytes ou de plaquettes et la gravité initiale de la COVID-19. Dans l'analyse multivariée (Tableau 2), le risque de décès hospitalier était significativement associé à un âge plus élevé, à la présence d'une maladie respiratoire chronique, à la présence d'apathie et d'infiltrats pulmonaires marqués.

Figure 2. Courbe de survie des 50 patients gériatriques hospitalisés à partir de la date de leur premier symptôme de la COVID-19 jusqu'à la sortie de l'hôpital



DISCUSSION

Cette étude rapporte les résultats de l'analyse de la cohorte des premiers patients gériatriques hospitalisés atteints par la COVID-19 avec un suivi complet jusqu'à leur sortie de l'hôpital aux Cliniques universitaires Saint-Luc au début de l'épidémie de la COVID-19. La moitié de ces patients présentaient une fragilité sévère avant leur admission. Au moment du diagnostic, la COVID-19 était sévère chez les trois quarts d'entre eux, d'après les critères de sévérité utilisés en Chine au début 2020 (3). La moitié des patients sont décédés à l'hôpital. Le risque de décès augmentait avec l'âge, l'apathie, l'élévation de la lactate déshydrogénase sérique et les infiltrats pulmonaires marqués lors du diagnostic de la COVID-19. Aucune association n'a cependant été observée entre la mortalité hospitalière et l'institutionnalisation en MRS, le degré de fragilité ou tout autre syndrome gériatrique.

Les manifestations de la COVID-19 peuvent être

atypiques chez les patients gériatriques (11). Alors que la majorité de nos 50 patients présentaient des symptômes typiques au moment du diagnostic, tels que fièvre (60%), dyspnée (46%) ou toux (58%) (9), un tiers d'entre eux présentaient également des symptômes digestifs (30%) ou de delirium (34%). Plus important encore, 36% des patients présentaient, comme manifestation initiale de la COVID-19, un symptôme atypique isolé (par exemple, asthénie/altération de l'état général, diarrhée, chute, agitation, apathie ou dysarthrie), donc sans fièvre ni symptôme respiratoire. Les médecins doivent garder à l'esprit que les patients gériatriques ne peuvent initialement se présenter qu'avec un symptôme atypique de la COVID-19. Si ce dernier n'est pas reconnu, cela pourrait entraîner un défaut de testing et de mise en quarantaine du patient infecté, et favoriser la survenue d'épidémies dans les services hospitaliers ou les MRS.

La MIH liée à la COVID-19 n'a pas pu être calculée de façon valide dans la plupart des études publiées car celles-ci ont sélectionné et analysé des patients hospitalisés sans que leur séjour hospitalier ne soit terminé. Le design de notre étude permet quant à lui un calcul valide de la MIH. Le taux de MIH de 52% chez nos patients âgés hospitalisés (âge médian de 88 ans) contraste avec celui de 33% publié pour 69 patients hospitalisés (âge médian de 84 ans) à Rome (12) et celui de 60% chez 150 patients hospitalisés (âge médian de 86 ans) à Londres (13).

Plusieurs facteurs de risque de MIH ont été observés chez nos patients très âgés. Tout d'abord, l'âge du patient, qui est le principal facteur de risque de mortalité chez les adultes atteints de la COVID-19 (14). Ensuite, les infiltrats pulmonaires bilatéraux au moment du diagnostic, qui était dans cette étude un meilleur marqueur de la gravité de la maladie que la classification chinoise (3). Troisièmement, un taux élevé de lactate déshydrogénase et une tension artérielle basse au moment du diagnostic, ce qui pourrait indiquer la présence d'une défaillance multi-systémique. Le nombre de lymphocytes n'était pas associé à la mortalité, contrairement aux études menées chez des adultes plus jeunes (15). Notre étude n'a pas observé d'association entre la mortalité et le sexe masculin signalée dans les études menées chez des patients COVID-19 âgés de plus de 65 ans (4,16). De façon surprenante, la mortalité n'était pas associée au degré de fragilité, une observation pourtant rapportée dans une autre série de patients âgés hospitalisés (17). La fragilité était plus prononcée chez nos patients (SFC médian : 7) que chez les patients âgés de plus de 80 ans de la cohorte de Londres (SFC médian : 5) chez qui le SFC était significativement plus élevé chez les patients décédés (13). Dans une cohorte de 1.564 patients (âge médian de 74 ans) du Royaume-Uni et de l'Italie présentant tous les degrés du spectre robustesse-fragilité (SFC allant de 1 à 9), la fragilité croissante était associée à un risque croissant

TABLEAU 2. Facteurs associés au décès intra-hospitalier dans la régression des risques proportionnels de Cox (N=50)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95%)	p-valeur	HR (IC95%)	p-valeur
Sociodémographiques				
Age, années (par année)	1,07 (0,99; 1,16)	0,075	1,10 (1,01; 1,21)	0,036
Sexe masculin	1,45 (0,66; 3,20)	0,353		
Lieu de vie, MRS°	1,15 (0,53; 2,49)	0,724		
Profil gériatrique				
Score de Fragilité Clinique (SFC)°	1,22 (0,85; 1,73)	0,278		
Fragilité sévère (SFC ≥ 7)	1,74 (0,78; 3,89)	0,177		
Troubles cognitifs	0,88 (0,40; 1,90)	0,739		
Chutes à répétition	0,81 (0,37; 1,77)	0,590		
Polymédication sévère°	0,61 (0,25; 1,46)	0,266		
Comorbidités				
Hypertension artérielle	0,51 (0,24; 1,12)	0,096		
Diabète	0,57 (0,19; 1,65)	0,296		
Cardiopathie ischémique	1,08 (0,25; 4,63)	0,922		
Insuffisance rénale chronique°	1,01 (0,46; 2,20)	0,983		
Maladie respiratoire chronique°	2,22 (0,97; 5,11)	0,061	4,72 (1,66; 13,5)	0,004
Cancer actif	2,16 (0,90; 5,17)	0,085		
Médication				
IEC/Sartan	0,43 (0,17; 1,07)	0,069	0,40 (0,15; 1,12)	0,081
Statines	1,22 (0,48; 3,09)	0,671		
Symptômes/signes				
Symptômes respiratoires	0,96 (0,40; 2,30)	0,922		
Fièvre	1,05 (0,48; 2,29)	0,907		
Symptômes généraux	0,74 (0,34; 1,62)	0,457		
Symptômes ORL°	0,44 (0,13; 1,46)	0,179		
Apathie	2,91 (1,31; 6,48)	0,009	2,47 (1,07; 5,67)	0,034
Tension artérielle systolique <120 mmHg	2,41 (1,11; 5,23)	0,026		
Tests de laboratoire				
CRP ≥ 100 mg/L	2,17 (0,99; 4,73)	0,052		
LDH				
< 300 UI/L	1,00			
≥ 300 UI/L	2,88 (1,06; 7,85)	0,039		
Valeur manquante	3,04 (0,72; 12,81)	0,129		
Lymphocytes < 800 /µl	0,83 (0,37; 1,86)	0,654		
Plaquettes < 150,000 /µl	0,77 (0,31; 1,92)	0,578		
Imagerie pulmonaire				
Infiltrats pulmonaires marqués	2,69 (1,23; 5,90)	0,013	3,11 (1,33; 7,28)	0,009
COVID-19 sévère	1,26 (0,50; 3,16)	0,626		

IEC/Sartan : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou sartan. CRP : protéine C-réactive ; LDH: lactate déshydrogénase. HR : hazard ratio. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

° Définitions : MRS : maison de repos et de soins. Score de Fragilité Cliniques (SFC): valeurs de 4 à 9 dans cette étude.

Polymédication sévère : ≥ 10 médicaments quotidiens. Insuffisance rénale chronique : débit de filtration glomérulaire estimé <60 mL/min. Maladie respiratoire chronique : bronchopneumopathie chronique obstructive, fibrose pulmonaire, bronchiectasies, syndrome des apnées du sommeil. ORL : Oto-Rhino-Laryngologie. Infiltrats pulmonaires marqués : infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie thoracique et/ou ≥ 25% d'atteinte pulmonaire au scanner thoracique. La sévérité de la COVID-19 était définie selon les critères utilisés par l'équipe « The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team » (3).

de décès hospitalier (18). De telles différences dans la relation entre le SFC et la MIH pourraient suggérer l'implication d'une défaillance multi-systémique sous-jacente tellement importante qu'elle surmonterait l'influence de la fragilité sur le risque de décès. Quatrièmement, la MIH n'était pas plus élevée mais plutôt plus faible en présence d'antécédent d'hypertension artérielle chez ces patients gériatriques. L'hypertension, lorsqu'elle n'est pas ajustée pour l'âge, est associée au décès lié à la COVID-19 chez les adultes hospitalisés (19). Cette association est moins claire dans la population générale (4). D'autres études de cohorte chez les patients ≥ 75 ans atteints de la COVID-19 devraient aborder la relation entre l'hypertension artérielle et le taux de mortalité, dans le cadre d'une analyse multivariée ajustée en fonction de l'âge du patient et d'autres facteurs de confusion potentiels.

À notre connaissance, il s'agit de l'une des rares études de cohorte sur les patients gériatriques COVID-19 hospitalisés au printemps 2020 avec un suivi complet jusqu'à la sortie de l'hôpital. Ces patients étaient représentatifs des patients gériatriques hospitalisés car il s'agissait de cas consécutifs avec peu d'exclusions. Les principaux syndromes gériatriques, y compris la fragilité, ont été collectés et analysés en tant que prédicteurs de la mortalité intra-hospitalière. Certaines limites étaient cependant présentes. D'abord la faible taille de l'échantillon de cette étude mono-centrique, qui n'a peut-être pas permis de détecter des différences modérées entre les patients décédés et ceux qui sont sortis vivants. Ensuite, le recrutement de

patients hospitalisés, qui peuvent être différents des personnes âgées de plus de 75 ans de la communauté ou vivant en MRS et atteintes par la COVID-19. Enfin, le cadre hospitalier de l'étude a empêché la collecte de données fonctionnelles chez les survivants qui sont sortis de l'hôpital, chez qui la réhabilitation pourrait améliorer la qualité de vie (20).

En conclusion, les patients âgés gériatriques atteints de la COVID-19 peuvent présenter initialement des manifestations atypiques, qui sont des pièges diagnostiques. Leur MIH est fort élevée et ne semble pas associée au degré de fragilité. D'autres études sont nécessaires pour décrire cette population à haut risque mais sous-rapportée.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les patients âgés gériatriques sont particulièrement à risque de décès lié à la COVID-19 et doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les symptômes initiaux peuvent être atypiques et doivent être reconnus précocement pour permettre de tester les patients et de les isoler.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire de gériatrie et nos collègues infectiologues pour leur aide dans les soins aux patients gériatriques.

Cette étude a été présentée comme abstract au congrès de la société européenne de gériatrie (EuGMS), du 07/10/2020 au 09/10/2020.

RÉFÉRENCES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. (Consulté le 11 octobre 2020, sur <https://covid19.who.int/>.)
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2:113-22.
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-6.
5. Kingston A, Jagger C. Review of methodologies of cohort studies of older people. *Age Ageing.* 2018;47:215-9.
6. Burns RA, French D, Luszcz M, Kendig HL, Anstey KJ. Heterogeneity in the Health and Functional Capacity of Adults Aged 85+ as Risk for Mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:1036-42.
7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489-95.
8. Romero-Ortuno R, Wallis S, Biram R, Keevil V. Clinical frailty adds to acute illness severity in predicting mortality in hospitalized older adults: An observational study. *Eur J Intern Med.* 2016;35:24-34.
9. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1470.
10. The R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019.

11. Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Drame M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect.* 2020;81:e93-e4.
12. Covino M, De Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M, *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20:704-8.
13. Brill SE, Jarvis HC, Ozcan E, Burns TLP, Warraich RA, Amani LJ, *et al.* COVID-19: a retrospective cohort study with focus on the over-80s and hospital-onset disease. *BMC Med.* 2020;18:194.
14. COVID-19 and risk factors for severe disease – a rapid review, 2nd update. Norwegian Institute of Public Health, 2020. (Consulté le 28 mai 2020, sur <https://www.fhi.no/en/publ/2020/COVID19-and-risk-factors-for-severe-disease-2nd-update/>.)
15. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, *et al.* Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:E19-E23.
16. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1788-1795.
17. De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S, *et al.* Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:928-32 e1.
18. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, *et al.* The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health.* 2020;5:e444-e51.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
20. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166.

Conflits d'intérêt : Les auteurs ne rapportent pas de conflit d'intérêt.

Financement : cette recherche n'a reçu aucune subvention des organismes de financement des secteurs publics, commerciaux ou à but non lucratif.

AFFILIATIONS

Les deux auteurs ont contribué de façon équivalente au travail

ORCID: Cédric Mahiat: 0000-0002-7253-8235 ; Séverine Henrard: 0000-0002-0389-8093

¹ Service de gériatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

² Clinical Pharmacy Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Avenue Emmanuel Mounier 72 B1.72.02, B-1200 Bruxelles

³ Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), Université catholique de Louvain, Clos Chapelle-aux-champs 30 B30.15, B-1200 Bruxelles

⁴ Service d'hépatogastro-entérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

⁵ Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 55 B1.55.02, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. CÉDRIC MAHIAT
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de gériatrie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 cedric.mahiat@uclouvain.be

Polyarthrite débutante : intérêt de la rémission précoce

Emilie Sapart^{1*}, Stéphanie Dierckx^{2*}, Tatiana Sokolova¹, Aleksandra Avramovska¹, Laurent Meric de Bellefon³, Adrien Nzeusseu¹, Bernard Lauwerys¹, Patrick Durez¹

New-onset polyarthritis: usefulness of early remission

Polyarthritis is a chronic inflammatory disease of immune origin that is characterized by a synovitis that progressively destroys the joints, which is at times associated with extra-articular manifestations.

This heterogenic rheumatic disease group can cause both structural and functional impairments, in addition to a decrease in patients' quality of life. A better understanding of the disease's pathophysiology has led to the development of new encouraging therapeutic strategies for managing this disease.

KEY WORDS

Polyarthritis, diagnosis, daily care

La polyarthrite est une affection inflammatoire chronique, d'origine immunitaire, caractérisée par une atteinte du tissu synovial pouvant détruire progressivement les articulations associée parfois à des manifestations extra-articulaires.

Ce rhumatisme, très hétérogène, peut causer des douleurs invalidantes, un handicap fonctionnel, entraînant une importante réduction de la qualité de vie.

Le diagnostic précoce et une meilleure compréhension de sa physiopathogénie ont permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un changement substantiel dans la prise en charge de cette affection.

INTRODUCTION

Les rhumatismes sont une des principales causes d'invalidité dans notre pays. On distingue les rhumatismes mécaniques dégénératifs des rhumatismes inflammatoires caractérisés par de l'arthrite qui peut toucher les articulations périphériques et la colonne. Les rhumatismes inflammatoires comprennent également les maladies métaboliques avec des dépôts dont la plus fréquente est la goutte. Parmi les affections se présentant par des arthrites périphériques, on distingue la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondyloarthropathies séronégatives comprenant l'arthrite psoriasique et les rhumatismes inflammatoires systémiques dont le lupus et la sclérodermie. La PR est une des maladies inflammatoires chroniques les plus fréquentes (1). Elle touche 0,5 à 1% de la population avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme. Elle peut survenir à tout âge mais préférentiellement après la grossesse ou la ménopause. Elle atteint en priorité les articulations, principalement les mains et les pieds, mais peut être à l'origine d'une atteinte pulmonaire, oculaire, de nodules rhumatoïdes et d'un risque cardio-vasculaire augmenté.

Elle peut entraîner un handicap fonctionnel majeur, une altération de la qualité de vie et avoir des conséquences socio-économiques non négligeables (1,2,3).

Il est donc primordial pour réduire les dommages irréversibles de poser le diagnostic de manière précoce et de débuter un traitement le plus rapidement possible. En effet, la littérature évoque à ce propos une « fenêtre d'opportunité » (« window of opportunity ») durant laquelle le fait de débuter le traitement améliore la qualité de vie à long terme (4-6). Cet article illustre les derniers développements cliniques dans le cadre de la PR qui peuvent s'appliquer aux autres polyarthrites.

LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE

ANAMNÈSE ET EXAMEN CLINIQUE

La reconnaissance de toute arthrite inflammatoire débutante est essentielle. L'anamnèse et l'examen clinique sont les piliers essentiels afin de distinguer les différentes formes d'arthrites inflammatoires des atteintes métaboliques liées aux dépôts dans les articulations ou des atteintes mécaniques liées à l'usure du cartilage. Les antécédents familiaux seront également pris en compte car ils représentent une augmentation du risque chez certains patients. La présentation clinique est très hétérogène ce qui permet de distinguer les formes classées dans les PR ou les spondyloarthropathies séronégatives avec des atteintes oligoarticulaires, des dactylites ou des formes associées à des enthésopathies inflammatoires. L'atteinte typique de la PR associe des douleurs et des gonflements articulaires bilatéraux et symétriques, d'apparition récente, avec une raideur matinale et des résurgences algiques nocturnes (1,5,7). Les articulations les plus souvent atteintes sont les mains et les pieds (5,7).

Un petit nombre de patients (5%) peut également entrer dans la maladie par une atteinte rhizomélique intéressant alors plutôt les épaules et les hanches.

Le patient peut rarement débuter la maladie par des plaintes extra-articulaires : atteinte pulmonaire, oculaire ou nodules rhumatoïdes (1,5,7).

L'évaluation clinique minutieuse est essentielle à la recherche des signes de synovite et de ténosynovite périphériques. Il est recommandé de faire un compte articulaire en notant les articulations douloureuses et gonflées. L'examen systémique est indispensable car l'arthrite peut s'accompagner de manifestations extra articulaires et il permet d'affiner le diagnostic différentiel.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Un syndrome inflammatoire biologique est présent dans 90% des cas d'arthrite.

La PR est une maladie auto-immunitaire caractérisée souvent par la production de 2 auto-anticorps, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Les ACPA ont une spécificité de

98% pour une sensibilité de 50-60% et leur détection est dès lors très utile dès le début des symptômes articulaires inflammatoires. Le facteur rhumatoïde n'est quant à lui pas très spécifique (sensibilité 70-80% et spécificité 65-85%).

Face à une suspicion clinique d'arthrite, une prise de sang comprenant les éléments suivants sera donc réalisée :

- CRP, (VS), électrophorèse des protéines, fonction rénale, acide urique, enzymes musculaires et fonction hépatique ;
- facteur rhumatoïde et anti-CCP (ACPA) ;
- facteur anti-nucléaire.

Par ailleurs, on sait que la présence des auto-anticorps précède de longue date la phase clinique de la maladie (3). Il a dès lors été suggéré de détecter au plus tôt la présence des ACPA et de suivre attentivement l'évolution clinique de ces patients.

Lorsqu'il est possible de ponctionner une articulation qui est le siège d'une atteinte inflammatoire, l'analyse du liquide articulaire est très utile car elle permet de confirmer la nature inflammatoire de celui-ci (plus de 500 à 1000 leucocytes), d'exclure une origine septique ou métabolique (taux de leucocytes supérieur à 15000, présence de cristaux de pyrophosphate de calcium ou d'urate de sodium).

BILAN RADIOLOGIQUE

Le bilan radiologique de base consiste en des clichés des mains et des pieds mais peut comprendre d'autres articulations douloureuses ou des sites de prédilection comme les sacro-iliaques pour la spondyloarthrite.

Une radiographie des poumons peut éventuellement être réalisée en cas de doute pour une atteinte extra-articulaire pulmonaire mais celle-ci sera confirmée par la réalisation d'un scanner pulmonaire et d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les radiographies sont généralement négatives au début de la maladie. Les examens radiologiques servent cependant pour le diagnostic différentiel et pour l'évaluation de départ.

Sur base des radiographies osseuses dans la PR, le score de Sharp total modifié incluant les érosions et la chondrolyse peut être calculé pour évaluer l'évolution des lésions radiologiques au long cours.

Ce bilan de base peut être enrichi par la réalisation d'une échographie articulaire qui permet de détecter de manière précoce les synovites, ténosynovites et érosions ou d'une IRM qui pourra mettre en évidence toutes ces lésions précoces et l'œdème osseux (zone de développement potentiel d'érosions) (1). Ces examens sont en effet plus sensibles pour détecter l'arthrite débutante mais leurs interprétations devront être prudentes car les synovites a minima peuvent être influencées par des facteurs mécaniques, métaboliques et l'âge.

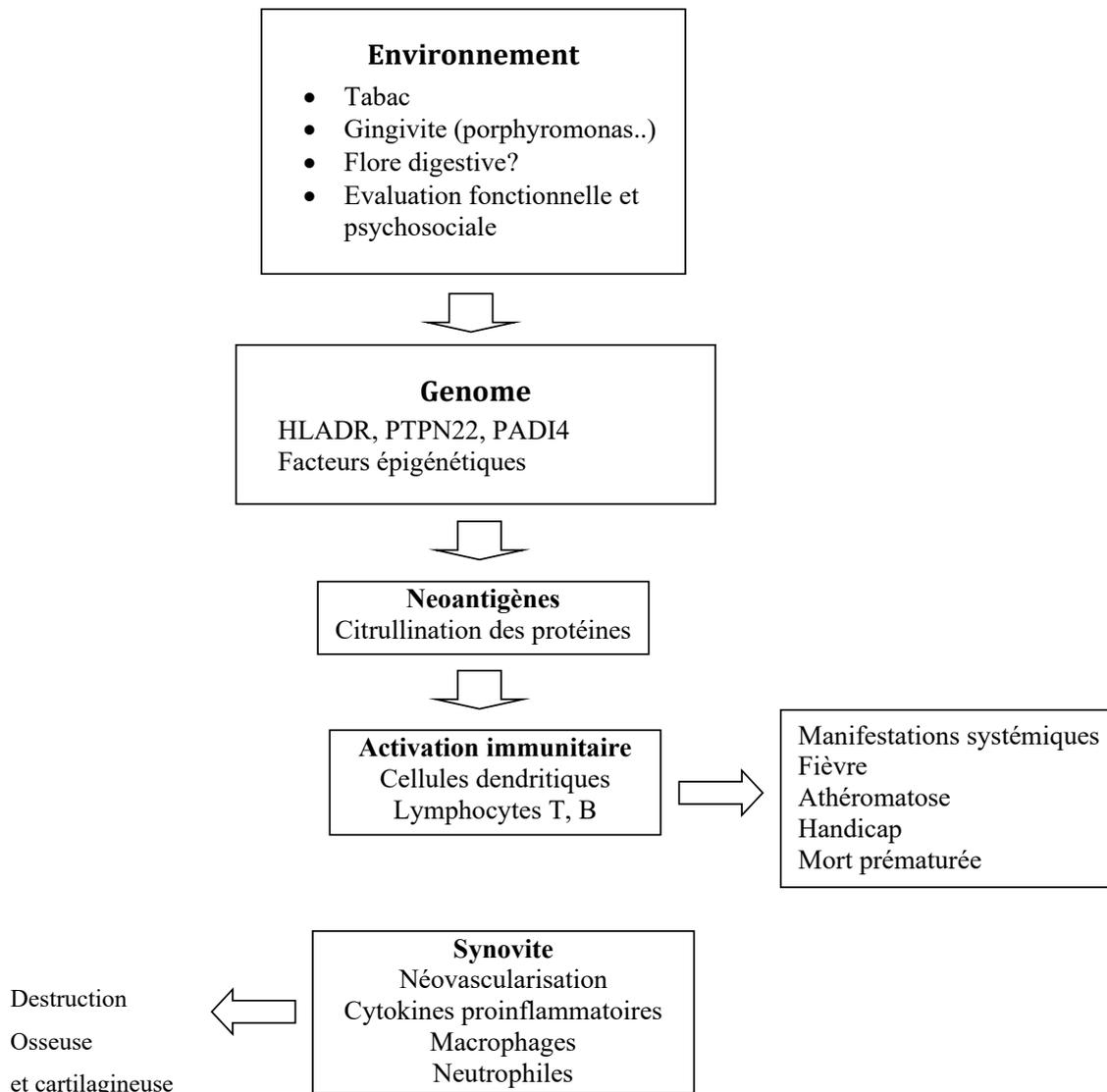
Le diagnostic repose sur tous ces éléments cliniques et paracliniques. Il est validé par des critères internationaux de classification de la polyarthrite. Les critères de l'*American College of Rheumatology* de 1987 ont été remplacés en 2010 par des critères américains et européens incluant la présence des ACPA et sont dès lors plus sensibles. Il est cependant essentiel avant d'utiliser ces critères d'exclure toute autre arthropathie (arthrose, chondrocalcinose, arthrite virale, autres rhumatismes inflammatoires...).

BIOPSIES SYNOVIALES

L'intérêt des biopsies synoviales reste du domaine de la recherche et de protocoles scientifiques. L'étiopathogénie de la PR reste complexe et vous est illustrée dans la figure 1. L'histologie de la synovite a été étudiée historiquement et ne permet pas de distinguer les différentes formes d'arthrite.

La meilleure connaissance de la physiopathologie immunitaire de l'arthrite permet à nouveau de s'y intéresser et les techniques mini invasives échoguidées à l'aiguille fine permettent de réaliser ce geste avec une excellente tolérance. Elles permettent de biopsier toutes les articulations dont les plus petites comme celles de la main, ce qui représente un avantage indéniable dans l'étude des rhumatismes inflammatoires débutants. Les informations obtenues à partir de l'analyse du tissu synovial des patients souffrant d'arthrite sont susceptibles d'apporter une aide considérable au diagnostic en distinguant différents pathotypes selon les infiltrats cellulaires et, dans un futur peut-être proche, à la prise de décisions thérapeutiques en se basant sur l'analyse des signatures moléculaires. On pourrait en effet identifier des marqueurs de diagnostic précoce, de pronostic et de réponse thérapeutique.

FIGURE 1. Cascades et acteurs de la PR



L'ÉVALUATION DE L'ARTHRITE DÉBUTANTE

Les rhumatologues ont développé ces dernières années des outils cliniques et paracliniques très utiles pour évaluer l'arthrite et la PR. Ils permettent de mesurer de manière plus précise l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique. La première démarche, une fois le diagnostic de PR confirmé, sera de compter les articulations douloureuses et gonflées par un examen minutieux des différents sites articulaires. Il sera également demandé au malade de compléter un questionnaire évaluant sur une échelle analogique de 0 à 10 le degré d'activité de la maladie, de la douleur, de la fatigue et de répondre à des questions évaluant le degré de difficultés de réaliser des activités courantes (questionnaire HAQ).

L'intégration du nombre d'articulations douloureuses, gonflées, de l'activité de la maladie évaluée par le patient et du taux inflammatoire (CRP ou VS) permet de calculer un score composite d'activité de la maladie (score DAS, le plus utilisé étant le DAS28-CRP en se limitant aux articulations des membres supérieurs et des genoux). Ce score validé dans de nombreux essais cliniques (8) permet à la fois de définir le degré d'activité (importante, modérée, légère ou rémission) et permet d'évaluer de manière plus précise la réponse thérapeutique. Ce score reste cependant imparfait car il inclut des paramètres subjectifs comme le compte articulaire douloureux et l'évaluation de la maladie par le malade ; il doit dès lors faire l'objet d'une interprétation et d'une analyse des composantes objectives et subjectives du score DAS (7).

D'autres scores ont été développés pour évaluer l'activité de la maladie comme le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) et le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) (8). Ce dernier est facile à réaliser car il consiste en une simple addition des articulations douloureuses et gonflées, de l'activité de la maladie évaluée par le patient mais également par le médecin (7). Le SDAI prend en compte la CRP en plus des éléments précités et constitue donc le score le plus global.

Les radiographies des mains et des pieds seront répétées annuellement (1) lors des 5 premières années afin de s'assurer de l'absence de destruction progressive. Les différents paramètres radiologiques de la PR sont le gonflement des tissus mous, l'ostéoporose périarticulaire, les érosions, le pincement de l'articulation, le désalignement, les subluxations, l'ankylose et la formation de kystes intraosseux. Afin de définir l'évolution, divers scores sont proposés dans la littérature dont le plus validé est le score de Sharp Van der Heijde (9).

L'échographie peut être un outil d'évaluation et de suivi intéressant pour analyser la réponse ou l'échappement thérapeutique mais l'interprétation des images doit souvent reposer sur un

rhumatologue formé et expérimenté à cet outil.

L'évaluation doit également inclure une radiographie du thorax (surtout chez les fumeurs qui sont plus à risque de souffrir d'une PR), une ostéodensitométrie, une évaluation des capacités physiques et un bilan fonctionnel.

Le malade sera également évalué dans un second temps pour les maladies associées principalement cardiovasculaires mais également pulmonaires surtout chez les patients fumeurs.

Enfin, des programmes d'information et d'éducation sur la maladie seront proposés car on sait que la compréhension et l'adhésion thérapeutique sont des facteurs clés pour la compliance thérapeutique et la réponse clinique.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

La littérature récente nous indique qu'une prise en charge précoce et intensive permet de modifier l'évolution de l'arthrite et de la PR (10,11).

La rémission, ou si elle n'est pas possible une activité faible de la maladie, doivent être l'objectif à atteindre (10,11).

L'inflammation est la cible thérapeutique principale (1). En réduisant l'inflammation rapidement, nous pouvons prévenir les dommages articulaires irréversibles et améliorer la fonction physique du patient à long terme (10).

La première médication pendant la phase de diagnostic et d'évaluation repose sur un traitement symptomatique par exemple par AINS (5) ou antalgiques en évitant les corticostéroïdes pour ne pas masquer la maladie.

Une fois le diagnostic établi, un traitement de fond par un sDMARD (*synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug*), idéalement le méthotrexate sera débuté (3,7). La dose initiale de méthotrexate peut être d'emblée de 15 mg par semaine associée à 5 mg d'acide folique le lendemain. La dose pourra être majorée jusque 20 mg/semaine après 4 semaines. Des glucocorticoïdes à faible dose (prednisolone inférieure à 7,5 mg par jour) peuvent être associés au méthotrexate en début de traitement. Les glucocorticoïdes devront cependant être réduits puis arrêtés endéans les 6 mois (1,4,5,12).

En cas d'échec après 3 à 6 mois d'évaluation, le méthotrexate pourra être associé ou remplacé par d'autres traitements de fond tels que la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le leflunomide (12).

Si une activité élevée de la maladie persiste malgré les sDMARDs, les patients peuvent bénéficier d'un traitement par bDMARDs (*Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug*) ou par un inhibiteur des JAK kinases (2, 12). L'indication d'un bDMARD est indispensable chez les patients réfractaires au sDMARDs avec des facteurs de mauvais pronostics (facteur rhumatoïde ou ACPA positifs et lésions

radiologiques notamment). Ces traitements ont pu être développés suite à une meilleure compréhension de l'activation du système immunitaire en bloquant certaines protéines inflammatoires (TNF, IL-6) ou en modulant les lymphocytes (T ou B). Les critères utilisés en Belgique sont une maladie active (DAS28-CRP > 3.7) malgré l'utilisation de 2 sDMARDs.

Il existe actuellement 4 types de bDMARDs avec des mécanismes d'action différents (1) :

- agents bloquant le TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept et golimumab) ;
- agents bloquant la co-stimulation avec le lymphocyte T (abatacept) ;
- agents bloquant le récepteur de l'IL6 (tocilizumab, sarilumab) ;
- agents inhibant les lymphocytes B (rituximab).

On dispose également de biosimilaires pour certaines de ces molécules. Les biosimilaires sont des molécules pharmaceutiques qui sont hautement similaires aux traitements biologiques déjà approuvés (2).

Les inhibiteurs des JAK kinases sont les dernières molécules arrivées sur le marché. Ce ne sont pas des traitements biologiques mais des molécules synthétiques ciblées permettant de moduler la voie enzymatique intracellulaire de la production des cytokines pro inflammatoires. Nous disposons des molécules suivantes en Belgique : tofacitinib, baricitinib, upadacitinib et filgotinib. Elles sont administrées par voie orale.

Avant l'initiation d'un traitement biologique ou synthétique, il est recommandé de réaliser une radiographie du thorax, une intra-dermoréaction à la tuberculine ou un dosage du Quantiferon afin d'exclure une tuberculose et des sérologies HIV, hépatites B et C.

L'efficacité de ces biothérapies est meilleure lorsqu'elles sont combinées avec du méthotrexate ou un autre sDMARD. Si le traitement biologique doit être donné en monothérapie, l'utilisation du tocilizumab, du sarilumab ou d'un anti-JAK kinase sera privilégiée (12).

En cas d'échec thérapeutique avec un bDMARD (associé au méthotrexate), l'utilisation d'un autre bDMARD ou d'un inhibiteur des JAK-kinases doit être envisagée (12).

Lorsque le patient est en rémission sous traitement biologique depuis plus de 6 mois, une réduction de la dose du traitement biologique peut être proposée (après avoir réduit puis arrêté les glucocorticoïdes) (1,10,12).

En général, les bDMARDs sont bien tolérés. Il est à noter qu'ils majorent légèrement le risque infectieux, surtout respiratoire et cutané. Le risque d'apparition de tumeurs solides n'est pas augmenté dans la population traitée au long cours, seul le risque des

cancers baso- ou spinocellulaires est légèrement augmenté. Le lymphome peut être observé sous biothérapie mais il est attribué à une complication potentielle de la PR et ce risque augmente en fonction de la sévérité de la maladie (13).

Le principal obstacle à l'utilisation des biothérapies en clinique est leur coût élevé par rapport aux DMARDs conventionnels : un traitement d'une année représente un coût de 10 000 à 15 000 €. À l'opposé, il faut prendre en considération les économies réalisables grâce à l'introduction précoce des traitements biologiques, avec une réduction des frais médicaux à long terme d'une maladie chronique par la prévention du handicap fonctionnel, des maladies associées et de la préservation de la vie socioprofessionnelle.

Des études cliniques ont démontré que l'utilisation précoce de ces agents chez des patients présentant une PR débutante apporte un bénéfice surtout marqué sur la prévention des destructions articulaires (11).

Outre les traitements médicamenteux, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit être multidisciplinaire.

L'infirmière qui permettra la coordination, le suivi et l'éducation thérapeutique.

Le kinésithérapeute effectuera le bilan fonctionnel, l'éducation et la prise en charge souvent indispensable dans les formes évoluées.

L'ergothérapeute permettra de lutter contre les déformations des doigts, d'éduquer le patient (hygiène gestuelle et de vie), et de lui donner des conseils.

Le chirurgien dont l'intervention est nécessaire pour les arthroplasties et pour corriger les déformations dans certains cas avancés.

Le psychologue est souvent nécessaire pour soutenir le patient dans sa maladie.

L'assistant social apportera son aide en vue de maintenir ou adapter les capacités professionnelles du patient.

CONCLUSION

La connaissance plus précise de la physiopathologie, une meilleure évaluation clinique et l'avènement de nouveaux traitements ont permis de changer l'évolution de la polyarthrite. Des stratégies thérapeutiques ont ensuite pu être établies avec comme objectif principal la rémission ou du moins une activité faible de la maladie. Comme nous l'avons évoqué, la polyarthrite rhumatoïde peut causer un handicap fonctionnel majeur et impacter la qualité de vie de manière significative. Un diagnostic et une prise en charge précoces sont donc essentiels pour prévenir les conséquences potentielles de cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.
2. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348.
3. Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, Silvagni E, Luciano N, Scirè CA. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):347-361.
4. Nam JL. Rheumatoid arthritis management of early disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):267-74.
5. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):237-255.
6. Verhoeven MMA, Welsing PMJ, Bijlsma JWJ, van Laar JM, Lafeber FPJG, Tekstra J, Jacobs JWG. Effectiveness of Remission Induction Strategies for Early Rheumatoid Arthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Apr 23;21(6):24.
7. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
8. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019 Oct 22;3:42.
9. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261-3.
10. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262.
11. Legrand J, Kirchgesner T, Sokolova T, Vande Berg B, Durez P. Early clinical response and long-term radiographic progression in recent-onset rheumatoid arthritis: Clinical remission within six months remains the treatment target. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct;86(5):594-599.
12. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
13. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, Benaglio F, Monti S, Todoerti M, Montecucco C. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatol (Oxford)*. 2018 Oct 1;57:7.

AFFILIATIONS

* Ces auteurs ont contribué de manière identique à cette publication

- ¹ Service de Rhumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)
- ² Service de Rhumatologie, CHU Mont-Godinne – UCL,
- ³ Service de Rhumatologie, CHU Saint-Pierre, Bruxelles,

CORRESPONDANCE

DR. TATIANA SOKOLOVA
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Rhumatologie,
avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Université catholique de Louvain (UCLouvain),
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)

Soutien juridique dans le domaine du handicap : pourquoi et comment ?

Anne Ketelaer

Legal support in the field of handicap: why and how to access?

Given that European and national legislation in the field of disability is particularly broad and complex, it is often misunderstood not only by persons with disabilities and their families but also by the general public, schools, public authorities, and politicians, in addition to public and private sector employers.

Moreover, persons with disabilities tend to face great difficulties in enforcing their rights. Inclusion starts with knowledge and respect of their most fundamental rights. This is the reason that has motivated the creation of DHEI, which is a new non-profit organization (NPO) that acts in the disability and inclusion field. As a legal support structure in the field of disability, this NPO seeks to make people with disabilities, their families, and healthcare professionals aware of the existing rights via two main axes: training courses in disability law and frontline legal assistance without cost for people with disabilities and their families. By combining both the human and technical aspects of the law, the DHEI actively works in collaboration with various network partners that share extensive expertise in the field of disability.

KEY WORDS

Law, disability, legislation, inclusion, training courses

La législation internationale, européenne et nationale dans le domaine du handicap étant particulièrement vaste et complexe, celle-ci est encore trop souvent mal comprise ou méconnue non seulement des personnes en situation de handicap et des familles mais aussi du grand public, des autorités publiques, politiques, des établissements scolaires, des employeurs du secteur public et privé.

En outre, les personnes en situation de handicap éprouvent de grandes difficultés à faire respecter leurs droits. Or, l'inclusion commence par la connaissance et le respect de ses droits les plus fondamentaux. C'est pourquoi, DHEI, une nouvelle ASBL dans le paysage du handicap et de l'inclusion a été créée. Structure de soutien juridique dans le domaine du handicap, elle a pour objectif de rendre le droit accessible aux personnes en situation de handicap et à leurs familles, de même qu'aux professionnel.le.s via deux axes principaux : la formation à la législation du handicap et l'assistance juridique de première ligne. Conjuguant à la fois l'humain et la technicité du droit, elle privilégie essentiellement le travail en réseaux en collaboration avec différents partenaires ayant une grande expérience dans le domaine du handicap sans en répercuter les frais occasionnés sur les personnes en situation de handicap et leurs familles.

What is already known about the topic?

In their daily lives, persons with disabilities tend to face great difficulties in enforcing their rights to independence and social inclusion in fundamental areas, such as education, employment, residence area, legal capacity, and access to justice and health care. This is mainly due to a lack of reasonable accommodations in place.

Que savons-nous à ce propos ?

Les personnes en situation de handicap éprouvent, dans leur vie quotidienne, de grandes difficultés à faire respecter leurs droits à l'autonomie et à l'inclusion sociale dans des domaines fondamentaux tels que l'enseignement, l'emploi, le lieu de vie, l'exercice de la capacité juridique, l'accès à la justice ou encore les soins de santé et ce, principalement par manque d'aménagements raisonnables.

What does this article bring up for us?

This article sheds light on the complexity and scope of legislation concerning the fundamental rights of people with disabilities. In addition, this report stresses the need for information, training, and support for people affected by disabilities. Inclusion begins first and foremost with the knowledge and respect of one's own, most fundamental rights

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous apporte un éclairage sur la complexité et l'étendue de la législation en matière de droits fondamentaux des personnes en situation de handicap et insiste sur la nécessité d'informer, de former et d'accompagner les personnes concernées par le handicap. L'inclusion commence avant tout par la connaissance et le respect de ses droits les plus fondamentaux.

INTRODUCTION : UNE LÉGISLATION À LA FOIS VASTE ET COMPLEXE

Les fondements de la politique belge actuelle en faveur des personnes en situation de handicap datent des années 60. Ils répondaient à la volonté de leur octroyer davantage de chances de s'intégrer dans la société et de rencontrer ainsi leurs besoins spécifiques dans des domaines importants tels que l'enseignement, l'emploi ou le logement.

À l'heure actuelle, la législation relative aux droits fondamentaux des personnes en situation de handicap s'est particulièrement étendue et complexifiée.

D'une part, la législation est complexe en raison des limites institutionnelles de notre pays.

En effet, la Belgique s'inscrit dans un système fédéral avec un éclatement des compétences en matière de handicap réparties entre les niveaux fédéral, régional et communautaire.

Cette situation engendre de réelles difficultés quant à la mise en place d'une politique du handicap efficace et cohérente et ce, malgré le plan fédéral handistreaming ayant pour objectif d'intégrer une dimension handicap dans tous les domaines de la politique d'une manière transversale et préventive afin de permettre une meilleure prise en compte des besoins spécifiques des personnes en situation de handicap. Or, dans la pratique, le réseau « handistreaming » n'est pas véritablement et efficacement actif. Il n'existe pas de réelle coordination au niveau interfédéral.

Avec la 6^{ème} réforme de l'Etat, il n'y a pas moins de huit ministres et une secrétaire d'Etat compétents dans le domaine du handicap¹. Cette dispersion des compétences entre niveaux de pouvoirs est une source de perte importante non seulement d'informations mais aussi de droits pour les citoyens².

En outre, il n'existe pas non plus de recensement national et/ou régional des besoins spécifiques des personnes en situation de handicap selon l'âge, le sexe, le type et l'intensité de handicap.

Sans données quantitatives correctement exploitables sur le handicap en Belgique, il s'avère difficile, voire impossible, d'élaborer des politiques et des actions attendues par les personnes handicapées et leurs familles.

D'autre part, la législation dans le domaine du handicap est également particulièrement vaste dans la mesure où l'Etat belge et ses entités fédérées ont signé et ratifié plusieurs conventions et traités internationaux mais aussi européens garantissant de manière effective le respect des droits Humains fondamentaux ainsi qu'un traitement égal et non-discriminatoire sur base du handicap.

La personne en situation de handicap est, par conséquent, protégée contre les diverses discriminations aux niveaux international, européen

et national.

Au niveau international, le principal instrument dédié spécifiquement aux droits des personnes en situation de handicap et qui plus est, fondamental pour la défense effective de leurs droits, est la Convention des Nations Unies relative aux Droits des Personnes Handicapées (CDPH)³.

Celle-ci a été votée et signée par l'Assemblée générale des Nations Unies le 13 décembre 2006.

Cette Convention onusienne a été ratifiée par l'Etat belge et ses entités fédérées en 2009 ainsi que par l'Union Européenne en 2010. La CDPH est, par conséquent, une convention mixte qui fait partie intégrante de l'ordre juridique européen. En ratifiant la Convention, l'Etat belge a l'obligation de respecter et d'adapter sa législation en conformité avec ses dispositions. Cette Convention condamne la ségrégation et oblige les Etats qui l'ont ratifiée à respecter ses dispositions en favorisant la participation pleine et effective des personnes en situation de handicap.

Elle instaure un réel changement de paradigme en consacrant une approche inclusive du handicap à tous les niveaux de la société. Les personnes en situation de handicap sont reconnues comme sujets de droits fondamentaux avec leur propre capacité juridique et leur droit à participer à la société : « Nothing about us without us ». Elle leur garantit aussi bien des droits civils et politiques que des droits économiques, sociaux et culturels. Les droits consacrés par la CDPH ne sont pas des droits théoriques et illusoire mais concrets et effectifs qui imposent l'adoption de mesures positives.

Au niveau européen, plusieurs instruments juridiques contraignants viennent également garantir de manière effective les droits des personnes en situation de handicap.

Citons, entre autres : la CEDH (Convention européenne des droits de l'homme), la CSE (Charte Sociale Européenne), la Directive 2000/78/CE du Conseil du 27 novembre 2000 portant création d'un cadre général en faveur de l'égalité de traitement en matière d'emploi et de travail, sans oublier la jurisprudence de la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) et de la Cour Européenne des Droits de l'Homme (CEDH). De très nombreux arrêts sont rendus dans le cadre de discriminations liées au refus d'aménagements raisonnables dans différents domaines et ce, au regard de la CDPH.

À l'heure actuelle, on assiste dans l'ordre juridique international et européen à une prévalence du modèle social du handicap qui tend à s'imposer, lequel repose sur la prémisse que le handicap ne résulte pas principalement d'une condition médicale (déficience individuelle, différence spécifique de l'individu) mais bien de barrières sociales, économiques, comportementales et environnementales auxquelles les personnes en

situation de handicap sont confrontées. Cette nouvelle optique appelle des changements en termes de législation, d'attitudes et d'environnement : le handicap devient une expérience collective. Dans l'arrêt *HK Danmark (Jette Ring)*, la Cour de Justice de l'UE rend la définition de la notion handicap en conformité avec l'article 1, §2 de la CDPH : « Par personnes handicapées, on entend des personnes qui présentent des incapacités physiques, mentales, intellectuelles ou sensorielles durables dont l'interaction avec diverses barrières peut faire obstacle à leur pleine et effective participation à la société sur la base de l'égalité avec les autres »⁴. La notion de handicap est désormais évolutive et systémique.⁵

Au niveau national, plusieurs instruments juridiques contraignants viennent aussi garantir les droits des personnes en situation de handicap : la Constitution, dont les art. 10-11-24 consacrent les principes fondamentaux d'égalité, de non-discrimination et le droit à l'enseignement. Notons, également, que ce 10 juillet 2020, le Sénat a approuvé une Proposition de révision de la Constitution visant à insérer un article 22ter garantissant aux personnes en situation de handicap le droit à une pleine inclusion dans la société, libellé comme suit : « Chaque personne en situation de handicap a droit à la pleine inclusion dans la société, y compris le droit à des aménagements raisonnables ».

Il s'agit là d'une avancée très importante dans la consécration des droits fondamentaux des personnes en situation de handicap en Belgique sous l'impulsion des associations du secteur⁶. S'ajoutent à cela non seulement la loi fédérale anti-discrimination du 10/05/2007 qui interdit toute forme de discrimination fondée notamment sur le handicap et qui consacre le droit aux aménagements raisonnables dont le refus constitue une discrimination mais aussi la loi fédérale sur la capacité protégée du 17/03/2013, relative au « nouveau » régime de protection des personnes majeures, loi réformant les régimes d'incapacité et instaurant un nouveau statut de protection conforme à la dignité humaine. Enfin, les décrets anti-discrimination, intégration et inclusion régionaux et communautaires dans les domaines de l'enseignement, du logement et du travail viennent compléter le puzzle des dispositions anti-discrimination dans le respect des compétences de chaque niveau de pouvoir, sans oublier la

Jurisprudence belge.

LA LÉGISLATION ANTI-DISCRIMINATION À L'ÉPREUVE DE LA RÉALITÉ DU TERRAIN

Bien qu'elles représentent, selon les derniers chiffres de l'OMS, 1,3 milliard sur l'échelle de la population mondiale, soit environ 15%, les personnes handicapées rencontrent, encore aujourd'hui, de nombreux obstacles qui les empêchent de participer activement et sur un pied d'égalité avec les autres à la vie politique, économique, sociale et culturelle⁷.

Malgré cette protection juridique à un triple niveau, les personnes en situation de handicap éprouvent, dans leur vie quotidienne, de grandes difficultés à faire respecter leurs droits à l'autonomie et à l'inclusion sociale dans des domaines fondamentaux tels que l'enseignement, l'emploi, le lieu de vie, l'exercice de la capacité juridique, l'accès à la justice, les soins de santé ou encore les loisirs et ce, principalement par manque d'aménagements raisonnables.

Or, le droit aux aménagements raisonnables est garanti par la Convention des Nations Unies relative aux droits des personnes handicapées ainsi que par notre législation anti-discrimination.

Il représente donc une notion juridique centrale dans la lutte contre les discriminations et permet aux personnes en situation de handicap de pouvoir remplir un rôle social comme tout-un-chacun.

L'aménagement raisonnable est défini à l'art. 2§4 de la CDPH. Il s'agit d'une mesure concrète et individuelle adaptée aux besoins spécifiques d'une personne en situation de handicap permettant de réduire ou de compenser, autant que possible, les effets négatifs d'un environnement inadapté sur la participation d'une personne à la vie en société dans des conditions d'égalité. L'aménagement raisonnable qui peut être matériel, immatériel (coaching), organisationnel ou pédagogique consiste en une obligation immédiate dans l'ordre juridique interne et trouve à s'appliquer dans les différents domaines tels que l'enseignement, l'emploi, l'accès à la justice, le logement, l'accès aux soins de santé, l'exercice du vote électoral, etc... Son caractère raisonnable est évalué en fonction du coût, de l'impact sur l'organisation et l'environnement, de la fréquence et de la durée d'utilisation ainsi que de l'absence de solutions alternatives.⁸ Un aménagement raisonnable constitue bel et bien

4 C.J., arrêt *HK Danmark (Jette Ring)*, 11 avril 2013, C-335/11 et C-337/11, §4.

5 UNIA, *Convention des Nations unies relative aux droits des personnes handicapées et son Protocole facultatif*,

6 Proposition de révision de la Constitution visant à insérer au titre II de la Constitution un article 22ter, déposée le 18/11/2019, <https://www.gamp.be/new/wp-content/uploads/2020/07/projet-changement-constitution.pdf>

7 Organisation mondiale de la santé, *10 faits sur le handicap*, <https://www.who.int/features/factfiles/disability/fr/>

8 Protocole du 19 juillet 2007 relatif au concept d'aménagements raisonnables en Belgique en vertu de la loi du 25 février 2003 tendant à lutter contre la discrimination et modifiant la loi du 15 février 1993 créant un Centre pour l'égalité des chances et de lutte contre le racisme, *M.B.*, 20 septembre 2007, <https://www.unia.be/files/Documenten/Wetgeving/Protocol.pdf>

un droit d'application directe et non un privilège. Refuser de mettre en place un aménagement raisonnable est constitutif d'une discrimination.

Même si la Belgique a été une pionnière européenne en matière de législation anti-discrimination, l'application pratique de ces lois reste cependant extrêmement difficile à obtenir, en particulier pour les personnes en situation de handicap. En effet, si le droit aux aménagements raisonnables est formalisé dans la réglementation, son utilisation pour l'inclusion des personnes handicapées reste cependant rare.

Preuve en est, les réclamations soumises à UNIA (le Centre interfédéral pour l'égalité des chances) qui ont considérablement augmenté ces dernières années. La plupart d'entre elles portent sur l'accessibilité des bâtiments et des services, sur l'enseignement ainsi que sur les marchés du logement et de l'emploi. Ces réclamations démontrent aussi qu'il y a encore des efforts à faire pour réaliser les aménagements raisonnables nécessaires à la participation des personnes en situation de handicap.⁹

En outre, le Comité des droits des personnes handicapées des Nations Unies, dans ses dernières conclusions, s'inquiète du fait qu'il ne perçoit toujours pas dans le chef de l'Etat belge, une véritable volonté d'appliquer une politique d'inclusion de la personne handicapée que ce soit dans son lieu de vie, l'enseignement ou l'insertion professionnelle.

Les personnes en situation de handicap sont trop souvent renvoyées vers des circuits propres tels que des maisons de soins collectifs, un enseignement spécialisé ou des entreprises de travail adapté.¹⁰

Notons que le Comité de l'ONU prépare sa deuxième évaluation de la Belgique. La procédure est en cours depuis 2019. La Belgique est tenue de répondre à une liste de questions.¹¹

Passons concrètement et succinctement en revue trois domaines fondamentaux à l'autonomie et l'inclusion sociale des personnes en situation de handicap dans lesquels elles rencontrent davantage de discriminations.

9 UNIA, *Le travail d'UNIA en 2019 exprimé en chiffres*, <https://www.unia.be/fr/publications-et-statistiques/publications/rapport-chiffres-2019>

10 Comité des droits des personnes handicapées, *Observations finales concernant le rapport initial de la Belgique*, CRPD/C/BEL/CO/1, octobre 2014, <https://socialsecurity.belgium.be/sites/default/files/content/docs/fr/activites-internationales/uncrpd/crpd-cob-be-2014-fr.pdf>

11 Committee on the Rights of Persons with Disabilities, *List of issues prior to the submission of the combined second and third periodic reports of Belgium*, 30 avril 2019, https://www.unia.be/files/Documenten/List_of_issues_2019.pdf

ENSEIGNEMENT

En vertu de l'article 24 de la CDPH, l'Etat belge et ses entités fédérées se sont engagés à veiller à ce que les personnes handicapées ne soient pas exclues, sur fondement de leur handicap, du système d'enseignement général et qu'elles puissent sur base de l'égalité avec les autres, avoir accès, dans les communautés où elles vivent, à un enseignement primaire inclusif, de qualité et gratuit, et à l'enseignement secondaire.

Cet article qui consacre leur droit à une éducation inclusive, mentionne également leurs droits aux aménagements raisonnables et aux mesures d'accompagnement individualisé.

Malgré la ratification de la CDPH, la législation anti-discrimination, les différents décrets intégration et inclusifs, le Comité ONU des droits des personnes handicapées ainsi que le Commissaire aux Droits de l'Homme du Conseil de l'Europe se sont dits préoccupés par rapport au très grand nombre d'élèves en situation de handicap qui sont dirigés systématiquement vers des écoles spécialisées et éduqués séparément des autres enfants en raison du manque d'aménagements raisonnables dans le système d'enseignement ordinaire, ce qui est contraire au principe d'égalité des chances et entraîne des effets néfastes durables sur leur vie et sur leur possibilité d'inclusion sociale. Or, un enseignement inclusif conditionne une société inclusive.

En Belgique, l'éducation inclusive n'est pas suffisamment garantie, étant donné que plus de 90% d'enfants en situation de handicap se retrouvent dans l'enseignement spécialisé.

Sur 37.843 élèves fréquentant l'enseignement spécialisé, il existe seulement 5.199 mesures d'intégration dans l'enseignement ordinaire.

En outre, le nombre d'élèves en situation de handicap qui fréquente l'enseignement spécialisé et la part que représente l'enseignement spécialisé sont en constante augmentation depuis 10 ans. Pourtant, l'inclusion suggère que l'école revise ses méthodes de façon à pouvoir accueillir tous les enfants sous un seul et même toit.¹²

UNIA reçoit régulièrement des signalements émanant de parents d'enfants en situation de handicap qui font part des difficultés rencontrées pour mettre en œuvre des aménagements raisonnables à l'école et constate une augmentation des plaintes au cours de ces dernières années. Les textes légaux qui imposent les aménagements raisonnables ne sont pas assez connus des parents, des directions d'écoles, des équipes éducatives et leur application concrète

12 UNIA, avis concernant le Pacte pour un enseignement d'excellence, mars 2017, https://www.unia.be/files/Documenten/Aanbevelingen-advies/Pacte_dexcellence_-_avis_UNIA_16_mars_2017.pdf

est encore souvent difficile.¹³ De plus, durant leur formation, les futurs enseignants ne sont pas ou très peu formés à l'enseignement inclusif.

Malheureusement, cette situation (le manque de soutien, le manque de formation et l'absence de changements structurels et budgétaires) met à mal le projet d'un enseignement inclusif.

Par ailleurs, deux réclamations collectives ont été déposées respectivement en 2014 et 2017 devant le Comité Européen des Droits Sociaux (CEDS) contre l'Etat belge, visant la Communauté flamande et la Fédération Wallonie-Bruxelles, en violation de la Charte Sociale Européenne, pour le manque d'inclusion dans l'enseignement ordinaire des enfants atteints d'un handicap mental ou autre déficience intellectuelle, qui se voient refuser l'accès à l'enseignement ordinaire et les aides nécessaires à leur inclusion, étant ainsi exclus de l'enseignement fondamental et secondaire gratuit.

De plus, il existe également un jugement qui fait date dans le domaine de l'éducation inclusive. Le tribunal de Première Instance d'Anvers a condamné, le 7/11/2018, une école primaire belge flamande à payer 650 euros de dommages et intérêts pour préjudice moral pour avoir écarté un enfant en situation de handicap mental. Le juge confirme non seulement que l'enseignement spécialisé doit rester une exception mais aussi l'obligation de mettre en place des aménagements raisonnables.¹⁴

EMPLOI

L'article 27 de la CDPH garantit le droit au travail des personnes en situation de handicap et à leur inclusion sur le marché du travail, ce qui implique : avoir la possibilité de gagner leur vie en accomplissant un travail librement choisi ou accepté dans un milieu de travail ouvert et accessible, favorisant l'inclusion (participation à l'économie régulière), avoir droit aux aménagements raisonnables sur les lieux de travail dans un environnement et avec une organisation de travail adaptés à leurs besoins et ce, sur un pied d'égalité avec les autres travailleurs et sans discrimination à tous les stades de la relation de travail (recrutement, embauche, en cours de carrière, rémunération, maintien et avancement).

En Belgique, le taux d'emploi des personnes handicapées reste très faible et bien inférieur à la moyenne européenne. 23% seulement des Belges

en situation de handicap et âgés de 15 à 64 ans ont un emploi (alors que la moyenne européenne est de 47,4%) et 74% d'entre eux sont inactifs.¹⁵

UNIA reçoit régulièrement des signalements émanant de personnes handicapées quant à leurs difficultés à obtenir des aménagements raisonnables dans le domaine de l'emploi et à faire respecter leurs droits avec une recrudescence depuis 2018. De leur côté, les employeurs ne connaissent pas toujours leurs obligations et ne savent pas ce qu'ils peuvent mettre en place pour permettre aux personnes en situation de handicap d'exercer leur emploi. La notion d'aménagement raisonnable n'est pas correctement prise en compte sur le lieu de travail.

C'est notamment le cas des personnes qui souhaitent retourner au travail après une période de maladie ou un accident.

LA CARPH (la Commission d'accompagnement pour le recrutement de personnes avec un handicap dans la fonction publique fédérale) dans son dernier rapport de 2018, précise que le taux d'emploi des personnes handicapées au sein de la fonction publique fédérale est de 1,25%. Il s'agit d'une diminution par rapport à 2016 et 2017. Malgré différents dispositifs pour encourager l'engagement des personnes avec un handicap dans la fonction publique, le taux d'emploi évolue peu et il reste en dessous du quota obligatoire de 3%.¹⁶

Le Comité ONU est, quant à lui, préoccupé par le faible nombre de personnes handicapées employées dans un travail régulier et du fait que le gouvernement belge ne parvient pas à atteindre les objectifs liés à l'emploi des personnes handicapées dans ses propres services ainsi que par l'absence de quotas dans le secteur privé. Trop peu de moyens sont dirigés vers la recherche d'emploi et le soutien en emploi dans le milieu ordinaire. Les financements publics sont encore majoritairement dirigés vers l'emploi dans les entreprises de travail adapté.

Il est également important de préciser que les allocations de remplacement de revenus (ARR) et d'intégration (AI) des personnes handicapées se situent en-dessous du seuil de pauvreté en Belgique. Une étude a démontré qu'elles sont largement insuffisantes pour répondre aux besoins réels les plus élémentaires. En Belgique, 41,7% des personnes handicapées sont victimes d'exclusion sociale et 39,3% ont un revenu inférieur au seuil de pauvreté européen. Ce chiffre est en constante augmentation. Dans un avis rendu le 3/12/2019,

¹³UNIA, *À l'école de ton choix avec un handicap: les aménagements raisonnables dans l'enseignement*, 2019, <https://www.unia.be/fr/publications-et-statistiques/publications/lecole-de-ton-choix-avec-un-handicap-les-amenagements-raisonnables-dans-lenseignement>

¹⁴Civ. Anvers, 7 novembre 2018, https://www.unia.be/files/Documenten/Rechtspraak/Rechtbank_Eerste_aanleg_Antwerpen__7_november_2018.pdf

¹⁵Service public fédéral, *23% des personnes avec un handicap ont un emploi*, 29 novembre 2018, <https://statbel.fgov.be/fr/nouvelles/23-des-personnes-avec-un-handicap-ont-un-emploi>

¹⁶Commission d'accompagnement pour le recrutement de personnes avec un handicap dans la fonction publique fédérale (CARPH), *Rapport d'évaluation 2018*, p. 4, <https://fedweb.belgium.be/fr/publications/carph-rapport-d%C3%A9valuation-2018>

le Conseil Supérieur National des Personnes Handicapées (CSNPH) se dit préoccupé en constatant que le nombre de personnes handicapées en situation de pauvreté augmente sensiblement chaque année dans notre pays.¹⁷

LOGEMENT : LE DROIT À L'AUTONOMIE DE VIE ET À L'INCLUSION DANS LA SOCIÉTÉ

Selon l'art. 19 de la CDPH, Les États Parties reconnaissent à toutes les personnes handicapées le droit, sur base de l'égalité avec les autres, d'avoir la même liberté de choix que les autres personnes, c'est-à-dire, le droit de choisir leur lieu de résidence et où et avec qui elles vont vivre, sans être obligées de vivre dans un milieu de vie particulier. Elles ont également le droit d'avoir accès à une gamme de services à domicile ou en établissement et d'accompagnement, y compris l'aide personnelle nécessaire afin de leur permettre de vivre dans la société et de s'y insérer tout en empêchant qu'elles ne soient isolées ou victimes de ségrégation. Elles ont enfin le droit de bénéficier des services et équipements sociaux adaptés à leurs besoins.

Cet article consacre, par conséquent, le droit pour toute personne en situation de handicap de vivre indépendamment, quels que soient la déficience, les besoins, l'âge, etc...

Cela implique qu'elle doit avoir la liberté de pouvoir choisir comment, où et avec qui vivre dans des logements adéquats, non pas dans des zones spécialisées, mais bien répartis dans toute la communauté, en nombre suffisant et au coût abordable afin de lui permettre d'être incluse dans la communauté.

La personne en situation de handicap doit pouvoir non seulement décider des arrangements et mode de vie (agenda journalier, style de vie, repas, activités, espaces privés, etc...) mais également disposer d'un outil de vie indépendante qui est l'assistance personnelle.

Le financement personnel est l'outil qui assure une vie indépendante car il est attaché et contrôlé par la personne handicapée elle-même. Le principe consacré par l'art. 19 est celui de la « désinstitutionnalisation sous toutes ses formes ».

Cependant, à heure actuelle, en Belgique, il est particulièrement problématique de constater que les moyens soient davantage investis dans les institutions plutôt que dans les financements attribués directement à la personne en situation de handicap.

En effet, le Comité ONU des droits des personnes

handicapées s'inquiète du fait que la Belgique fait aujourd'hui partie des pays européens qui présentent les pourcentages les plus élevés d'enfants et d'adultes placés en institutions. Les personnes handicapées ont peu de choix pour une autonomie de vie vu le manque d'investissement et l'insuffisance des services d'assistance personnelle. Le Comité ONU recommande d'ailleurs à l'Etat belge et ses entités fédérées d'allouer les ressources nécessaires et d'œuvrer pour une politique de désinstitutionnalisation en réduisant les investissements dans les structures collectives et en favorisant les choix des personnes, tout en mettant un plan d'action du handicap transversal et global qui garantisse l'accès aux services de vie autonome.

En Région bruxelloise, malgré le décret inclusion de la COCOF du 17/01/2014, les budgets sont consacrés aux 2/3 aux institutions. Des services d'appui à une vie sociale et professionnelle existent mais leur renforcement reste très limité.

En Région wallonne, la plupart des fonds sont encore affectés à l'offre résidentielle. Les budgets d'assistance personnelle sont insuffisants et ne satisfont pas à la demande. L'offre de services n'est pas diversifiée. Le mode de fonctionnement des structures d'hébergement ou d'accueil de jour est encore marqué par l'institutionnalisation. Le Gouvernement wallon veut instaurer une assurance autonomie, toujours en projet, qui, telle qu'elle est prévue, ne permettra pas une vie autonome et ne couvrira pas les besoins des personnes¹⁸

En Flandre, depuis janvier 2017, existe le PVB (PersoonsVolgend Budget = le financement qui suit la personne). Toutefois, malgré la volonté politique, la mise en œuvre du PVB n'a pas connu d'avancées significatives. Aujourd'hui, les budgets sont insuffisants et les listes d'attente pour bénéficier du financement personnel demeurent.¹⁹

Précisons, enfin, que l'Etat belge a par ailleurs été condamné en mars 2013 par le Comité Européen des Droits Sociaux pour carence de solutions d'accueil pour les personnes handicapées de grande dépendance.²⁰

¹⁸ UNIA, *Information pour la liste préalable Belgique (contribution)*, mars 2019, pp. 13-14, https://www.unia.be/files/Documenten/Artikels/Rapport_parall%C3%A8le_2019_-_Contribution_Unia.pdf

¹⁹ L. OPDEBEECK, W. SCHEPERS et T. VANREGENMORTEL, *Evaluatieonderzoek naar de implementatie van het basisondersteuningsbudget*, rapport n°11, juin 2018, https://www.vaph.be/sites/default/files/documents/evaluatieonderzoek-naar-de-implementatie-van-het-basisondersteuningsbudget/2018_07_rapport_11_ef12_vaph_bob.pdf

²⁰ Résolution CM/ResChS(2013)16 du Comité des Ministres portant sur la réclamation collective n° 75/2011, 16 octobre 2013, https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805c7649

¹⁷ K. HERMANS, J.-M. DUBOIS et A. VANROOSE, *Handicap et Pauvreté en Belgique*, 1^{ère} édition, 2019, <https://socialsecurity.belgium.be/sites/default/files/content/docs/fr/publications/livre-pauvrete-et-handicap-en-belgique-2019-fr.pdf>

LA CRISE COVID-19 ET L'APPARITION DE NOUVELLES DISCRIMINATIONS

La crise Covid-19 a laissé des traces très profondes dans la vie des personnes en situation de handicap et de leurs familles. La voix des personnes handicapées et de grande dépendance a été très peu prise en compte dans les mesures adoptées tout au long de la gestion de cette crise sanitaire.

C'est ce qui ressort d'une enquête d'UNIA.²¹ Au cours de la crise Covid-19, il est apparu que l'accès des personnes handicapées aux soins hospitaliers en général et aux soins intensifs en particulier, a parfois été limité, voire purement et simplement refusé.

Comme le rapporte Louis Triaille, doctorant à l'Université Saint-Louis Bruxelles, il n'y a pas eu de réelle prise en compte des nombreuses personnes autistes, déficientes intellectuelles ou sujettes à certaines maladies mentales sans qu'un assouplissement des règles ne soit prévu à leur avantage, ni des personnes avec un handicap de grande dépendance qui n'ont pas été reconnues prioritaires face à ces services soudain surchargés ou restées dans leurs familles, sans bénéficier d'aménagements des règles de confinement²²

La crise sanitaire et sociale provoquée par le COVID-19 a mis en lumière les limites institutionnelles de notre pays et la nécessité de collaboration entre les niveaux de pouvoirs tout en assurant, de manière effective, la participation politique des personnes en situation de handicap ainsi que des associations représentatives des personnes handicapées pour les décisions qui les concernent.

CONCLUSION

Face à cette réalité, certaines mesures pourraient être prises afin d'améliorer la situation des personnes en situation de handicap et tendre vers leur inclusion dans notre société, à savoir :

- la mise en place effective du réseau « handistreaming » pour intégrer une dimension handicap dans tous les domaines de la politique d'une manière transversale et préventive permettant ainsi une meilleure prise en compte de leurs besoins spécifiques ;
- la mise en place d'un recensement national et/ou régional du nombre de personnes en situation

de handicap et de leurs besoins spécifiques selon l'âge, le sexe, le type et l'intensité de handicap ;

- établir un cadastre des services et analyser leurs projets tout en tenant compte de la place des familles (les professionnels passent, les parents restent...);
- la mise en place effective du concept d'aménagement raisonnable dans les domaines fondamentaux tels que l'enseignement, l'emploi, le lieu de vie, l'exercice de la capacité juridique, l'accès à la justice, les soins de santé ou les loisirs ;
- la formation des professionnels à la bonne prise en charge des personnes en situation de handicap ainsi qu'à la législation du handicap ;
- la mise en place, de la part des autorités politiques, de moyens humains et budgétaires suffisants (y compris les FSE mis à leur disposition par l'UE) dans une perspective d'inclusion.

La législation internationale, européenne et nationale dans le domaine du handicap étant particulièrement vaste et complexe, celle-ci est, de ce fait, encore trop souvent mal comprise ou méconnue non seulement des personnes en situation de handicap elles-mêmes et de leurs familles mais aussi des autorités publiques, politiques, des établissements scolaires, des employeurs du secteur public et privé.

Or, l'inclusion commence par la connaissance et le respect de ses droits les plus fondamentaux.

C'est sur base de ce constat que DHEI, une nouvelle ASBL a fait son apparition dans le paysage du handicap et de l'inclusion depuis le 3 mars 2020.

L'ASBL DHEI est une structure de soutien juridique dans le domaine du handicap ayant pour objectif de rendre le droit accessible aux personnes en situation de handicap et à leurs familles, de même qu'aux professionnel.le.s du secteur. Elle a pour mission sociale non seulement d'informer mais aussi de former et d'accompagner les personnes concernées à partir de deux axes principaux :

- la formation à la législation du handicap ;
- l'assistance juridique de première ligne.

Sa création répond à une demande sur le terrain qui existe bel et bien. Depuis sa création en mars 2020, l'ASBL DHEI a déjà traité une quatre-vingtaine de dossiers dans le cadre de l'assistance juridique de première ligne. Six domaines reviennent, de manière récurrente, dans lesquels les personnes en situation de handicap rencontrent le plus de difficultés à faire respecter leurs droits par manque d'aménagements raisonnables : l'enseignement, l'emploi, le lieu et l'autonomie de vie, l'exercice de leur capacité juridique, l'accès à la justice ainsi qu'aux soins de santé.

21 UNIA, *La crise du coronavirus a eu un impact dramatique sur les personnes en situation de handicap*, 8 juillet 2020, <https://www.unia.be/fr/articles/la-crise-du-coronavirus-a-eu-un-impact-dramatique-sur-les-personnes-en-situation-de-handicap>

22 L. TRIAILLE, « Handicaps et mesures sanitaires: comment couvrir des besoins invisibles », *Journal Le Soir*, 30 mai 2020, <https://plus.lesoir.be/303397/article/2020-05-30/handicaps-et-mesures-sanitaires-comment-couvrir-des-besoins-invisibles>

L'ASBL DHEI, qui conjugue à la fois l'humain et la technicité du droit, privilégie essentiellement le travail en réseaux et ce, en collaboration avec différents partenaires ayant une grande expérience dans le domaine du handicap.

Un des objectifs majeurs de l'ASBL DHEI est également de dispenser les formations et l'assistance juridique de première ligne sans répercuter les frais occasionnés sur les personnes en situation de handicap et leurs familles, le prix d'accès à la connaissance de leurs droits étant souvent un frein pour ces personnes et leurs familles.

Pour de plus amples renseignements et un soutien à l'association, retrouvez toutes les informations sur le site officiel de DHEI : www.dhei.be

Que ce soit au niveau international, européen ou national, il y a encore en réalité un long chemin à parcourir afin que soient pleinement garantis les droits des personnes en situation de handicap.

Promouvons l'autonomie plutôt que la ségrégation !
Une société inclusive se construit ensemble...

CORRESPONDANCE

MME ANNE KETELAER
Conseillère juridique et fondatrice de l'ASBL DHEI
DROIT HANDICAP ET INCLUSION asbl
Avenue Albert Jonnart,1
B-1200 Bruxelles
+32 476 64 24 49
www.dhei.be

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

says thank you to all healthcare professionals!

La protection pour vos patients FA* atteints de diabète¹



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

• Insuffisance cardiaque • Antécédents AVC/AIT

NOUVEAU

- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

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

Le potentiel thérapeutique des « Ciseaux Moléculaires » : perspectives du Prix Nobel de chimie 2020

Nathalie Lannoy, Cédric Hermans

The therapeutic potential of molecular scissors: perspectives of the 2020 Nobel Prize in chemistry

The 2020 Nobel Prize in chemistry was jointly awarded to two geneticists Emmanuelle Charpentier and Jennifer Doudna for their having developed the "CRISPR-Cas9 molecular scissors". This real innovation pertaining to the molecular biology field is principally able to easily, quickly, and inexpensively edit the genome of any cell. Its use in all fields of life allows for scientific, medical, agronomic, and industrial applications both for better and worse.

KEY WORDS

CRISPR-Cas9, molecular scissors, editing genome

Le prix Nobel de chimie 2020 a été décerné à deux généticiennes, l'une française, Emmanuelle Charpentier, l'autre américaine, Jennifer Doudna pour la mise au point des « ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 ». Véritable innovation dans le domaine de la biologie moléculaire, cet outil peut facilement, rapidement et à moindre coût éditer le génome, en principe, de n'importe quelle cellule. Son utilisation dans tous les domaines du vivant permet des applications scientifiques, médicales, agronomiques et industrielles pour le meilleur ou pour le pire.

INTRODUCTION

Dès les années 1970, la thérapie génique devenait un formidable espoir pour corriger un gène défectueux reposant sur l'insertion d'un gène normal dans les cellules qui ont un gène défaillant afin de faire en sorte que ce gène normal fasse le travail de celui qui ne le fait pas (1).

Depuis, différentes méthodes qui ne consistent pas à ajouter un gène mais qui le modifient ou le corrigent, « genome editing » ou « édition du génome » en anglais/français respectivement, ont vu le jour. Jusque récemment, on utilisait différentes nucléases (les nucléases à doigt de zinc (ZFN), les méganucléases ou encore les TALENs) pour couper une séquence d'ADN en un site spécifique, enlever la partie indésirable et la remplacer par une séquence d'intérêt. Ceci a permis le développement d'essais cliniques *ex vivo*, principalement concentrés sur l'inactivation du gène *CCR5* protégeant le patient de l'infection du VIH (2).

L'originalité du système CRISPR-Cas9 repose sur la reconnaissance de l'ADN cible qui ne dépend pas de l'enzyme elle-même, mais d'un court fragment d'ARN qui lui est associé. C'est ce fragment d'ARN qui guide l'enzyme sur la cible ADN à couper.

Pour mettre au point les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9, les généticiennes Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna et leurs collègues se sont inspirés d'un mécanisme de défense naturellement présent dans la bactérie *Streptococcus pyogenes* afin de la protéger de certains bactériophages.

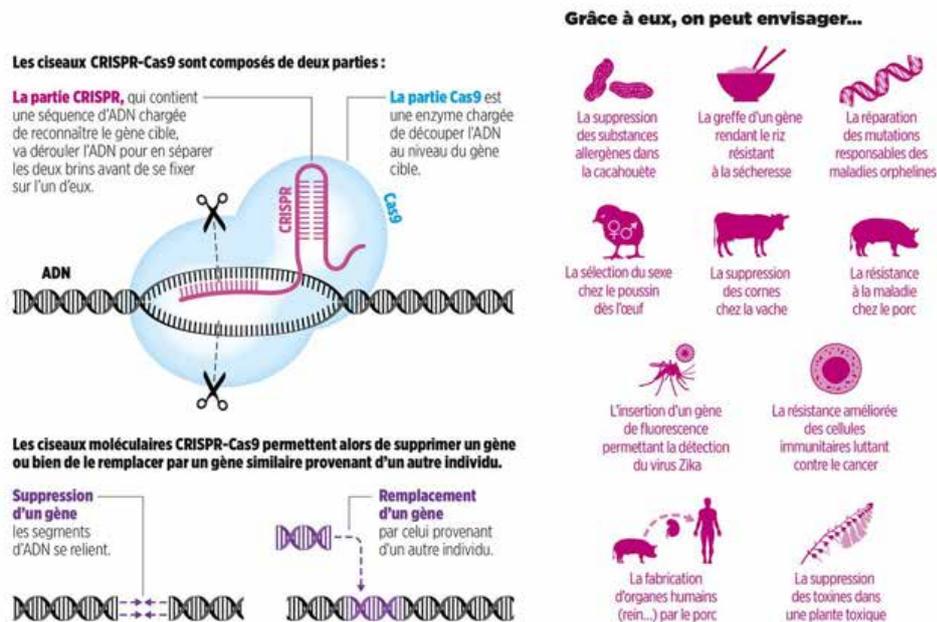
UNE COUPURE AU BON ENDROIT

Dévoilé pour la première fois en 2012 dans un article de la revue américaine « Science » (3), le système CRISPR-Cas9, souvent comparé au copier/coller (copy/paste) du traitement de texte, est un outil moléculaire simple, peu coûteux et efficace pour modifier l'ADN à un endroit précis du génome dans n'importe quelle cellule. Cette révolution technique repose sur deux éléments : la nucléase Cas9 qui peut couper l'ADN précisément à n'importe quel emplacement du génome pour autant qu'elle soit associée à un ARN guide, d'au moins 17 bases, spécifique de la séquence ciblée. Ce brin d'ARN-guide va reconnaître la séquence homologue sur l'ADN et s'y placer. L'enzyme Cas9 se charge alors de couper la chaîne ADN complémentaire à ce brin ARN. Le « trou » laissé par le passage du CRISPR-

Cas9 est immédiatement réparé par la machinerie enzymatique de réparation de l'ADN cellulaire comme pour guérir une plaie. La cellule va alors combler ce « trou » par l'ajout de nucléotides, ce qui amène le plus souvent à l'inactivation du gène visé car ce système corrige sans matrice et introduit régulièrement des erreurs. Par contre, si on fournit à la cellule, au moment de la coupure, une matrice d'ADN comportant une séquence d'intérêt, celle-ci pourra être utilisée pour réparer la cassure et donc s'intégrer de manière définitive dans le génome cellulaire. Cette séquence d'intérêt peut être utilisée pour corriger un ADN défectueux, modifier l'expression d'un gène, étudier la fonction des gènes dans n'importe quelle voie métabolique, mettre au point de nouveaux modèles animaux et végétaux, etc. (Figure).

FIGURE

Les ciseaux à découper l'ADN, mode d'emploi



LE POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DE LA TECHNIQUE D'ÉDITION DU GÉNOME

Les possibilités d'application sont quasi infinies puisque l'ARN guide qui doit être adapté à chaque contexte est très facile à fabriquer grâce au libre accès à des logiciels qui peuvent déterminer les meilleures séquences à utiliser selon le gène ou n'importe quelle autre séquence ciblée.

Dans le monde médical, plusieurs études concernent surtout des maladies génétiques du sang, comme la drépanocytose ou la bêta-thalassémie grâce à

une intervention *ex vivo* (les cellules à traiter sont prélevées chez les patients, modifiées au laboratoire, puis ré-administrées au patient) (4). Le système CRISPR, offre aussi beaucoup d'espoir dans le domaine de la cancérologie, notamment grâce aux Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T cells). Cette nouvelle forme d'immunothérapie repose sur la modification génétique des propres lymphocytes T d'un patient. Les scientifiques peuvent modifier en laboratoire les lymphocytes T du patient qui une fois réinjectés sont alors capables de cibler et combattre les cellules cancéreuses (5).

Cette technique innovante permettra de mieux comprendre les modèles cellulaires et animaux puisqu'il pourra désormais être possible de produire des modèles de cellules en culture sur mesure essentiel dans l'élargissement des connaissances dans le domaine de la biologie. Le système CRISPR-Cas9 constituera certainement un modèle thérapeutique pour le traitement et l'étude de maladies rares (6).

Cependant, beaucoup de travail reste encore nécessaire pour s'assurer de la sécurité d'utilisation de cette approche chez l'homme. L'administration du système CRISPR/Cas9 dans les cellules de l'organisme devra s'effectuer à l'aide de vecteurs et va se heurter à certains obstacles déjà rencontrés en thérapie génique : le choix du vecteur (adénovirus associé, lentivirus, vecteur synthétique...) et le contrôle de la réponse immunitaire...

UN SYSTÈME PAS SI INFAILLIBLE AVEC PLUSIEURS INCONVÉNIENTS

Tout d'abord il y a la réponse immunitaire aux composants CRISPR qui est une question importante puisqu'elle pourrait annihiler le traitement et poser un risque pour la santé du patient. En effet, l'utilisation de ce système en thérapie génique *in vivo* pour corriger certaines mutations génétiques à l'origine de maladies semble être compromise chez l'humain puisqu'il existe une réponse immunitaire préexistante à l'encontre des deux espèces bactériennes *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* (bactéries commensales humaines) qui sont utilisées pour extraire les composants moléculaires de CRISPR-Cas9. Les auteurs de la publication parue dans Nature Medecine en 2019 n'excluent pas qu'en cas d'utilisation de vecteurs viraux exprimant la protéine Cas9, l'organisme du patient puisse déclencher une réponse cytotoxique importante des cellules T contre les cellules exprimant Cas9 (7).

Pour une utilisation en thérapie génique *in vivo*, les chercheurs pourraient développer un système Cas9 à partir de bactéries qui ne colonisent ni n'infectent l'homme ou modifier les enzymes Cas9 en laboratoire pour créer des formes qui échapperont aux réponses immunitaires préexistantes.

Ensuite, la nucléase Cas9 est une protéine volumineuse de sorte que son gène va être difficilement délivré aux cellules par les vecteurs habituellement utilisés en thérapie génique tels que les virus Adéno-associés (AAV).

Finalement, le système CRISPR-Cas9 se base sur les mécanismes naturels de réparation de l'ADN de la cellule pour se reconstituer après une cassure. Cependant, ceux-ci peuvent faire des erreurs et introduire d'autres variants incontrôlés à d'autres endroits du génome qu'on appelle des effets « hors-cible » (off-target effects) (6). Pour contourner ce problème, de nombreux laboratoires travaillent

pour rendre cette méthode plus spécifique et plus efficace.

INNOVATION MAJEURE DU XXIÈME SIÈCLE MAIS SOURCE D'INNOMBRABLES QUESTIONS ÉTHIQUES

Formidable espoir pour comprendre et soigner les maladies rares ainsi que les maladies modernes comme le diabète ou la maladie d'Alzheimer, les pistes de recherche utilisant la technologie CRISPR-Cas9 foisonnent à l'heure actuelle tout en suscitant des craintes de dérive éthique et environnementale.

La crainte a été réelle lorsqu'en 2018 le chercheur chinois He Jiankui avait annoncé une manipulation du gène *CCR5* dans le génome de jumelles au stade embryonnaire supposée les rendre résistantes au virus du Sida alors que leur père était séropositif (8,9). Outrepasant un certain nombre de barrières éthiques pour parvenir à cette naissance (doute des motivations thérapeutiques, parents et médecins en charge du couple incorrectement informés par la manipulation, organe éthique de l'université non informé), le scientifique a été condamné à 3 années de prison, entraînant une prise de conscience mondiale sur le besoin d'une législation stricte.

Est-ce une bonne chose aussi qu'un biologiste veuille utiliser de l'ADN de mammoth pour modifier des éléphants et créer un hybride adapté à la toundra ?

Que penser de l'utilisation de cette technique chez les animaux et les végétaux à des fins commerciales. En Chine, des scientifiques ont réussi à donner naissance à des beagles dotés d'une masse musculaire deux fois plus importante qui leur permettraient de courir plus vite ; caractère physique particulièrement intéressant dans les secteurs de la chasse et le domaine militaire (10).

Et que penser aussi des conséquences environnementales sur la possibilité de conduire des populations entières de soi-disant nuisibles, comme les moustiques et rongeurs, à l'extinction.

CONCLUSIONS

Depuis la parution de la mise au point du système CRISPR-Cas9, ce sont des milliers de laboratoires à travers le monde qui utilisent cette approche. Si cette innovation suscite l'enthousiasme du fait de son potentiel médical, elle s'accompagne évidemment de nombreuses questions éthiques que les institutions académiques, associations et gouvernements doivent légiférer et réguler sans plus attendre pour permettre une application responsable de l'édition génomique.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Thierry Vandendriessche, AZ-VUB, pour sa lecture critique et ses suggestions.

RÉFÉRENCES

1. Lannoy N, Hermans C. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. *Louvain Med.* 2017; 136: 1.
2. Ashmore-Harris C, Fruhwirth GO. The clinical potential of gene editing as a tool to engineer cell-based therapeutics. *Clin Transl Med.* 2020 Feb 7;9(1):15. doi: 10.1186/s40169-020-0268-z. PMID: 32034584; PMCID: PMC7007464.
3. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012 Aug 17;337(6096):816-21. doi: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745249; PMCID: PMC6286148.
4. Gabr H, El Ghamrawy MK, Almaeen AH, Abdelhafiz AS, Hassan AOS, El Sissy MH. CRISPR-mediated gene modification of hematopoietic stem cells with beta-thalassemia IVS-1-110 mutation. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Sep 10;11(1):390. doi: 10.1186/s13287-020-01876-4. PMID: 32912325; PMCID: PMC7488347.
5. <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>
6. Baliou S, Adamaki M, Kyriakopoulos AM, Spandidos DA, Panayiotidis M, Christodoulou I, Zoumpourlis V. CRISPR therapeutic tools for complex genetic disorders and cancer (Review). *Int J Oncol.* 2018 Aug;53(2):443-468. doi: 10.3892/ijo.2018.4434. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29901119; PMCID: PMC6017271.
7. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, *et al.* Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):249-254. doi: 10.1038/s41591-018-0326-x. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692695; PMCID: PMC7199589.
8. Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, *et al.* Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet.* 2016 May;33(5):581-588. doi: 10.1007/s10815-016-0710-8. Epub 2016 Apr 6. Erratum in: *J Assist Reprod Genet.* 2017 Jul;34(7):963. PMID: 27052831; PMCID: PMC4870449.
9. <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/crispr-cas9-bebes-chinois-ogm-mutations-imprevues-sont-apparues-leur-genome-73919/#xtor=RSS-8>
10. <https://www.technologyreview.com/2015/10/19/165740/first-gene-edited-dogs-reported-in-china/>

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. NATHALIE LANNOY
Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service d'Hématologie,
Centre d'hémophilie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

L'hépatite chronique C, une maladie chronique en voie de disparition avec votre complicité : perspectives du Prix Nobel de médecine 2020

Yves Horsmans MD, PhD

Chronic hepatitis C, a disease that is prone to be eradicated owing to your collaboration: perspectives of the 2020 Nobel Prize in medicine

The 2020 Nobel Prize in medicine was jointly awarded to three experts for their contribution to the discovery of the hepatitis C virus. This discovery has enabled us to better understand the epidemiology of the virus, as well as its mode of contamination and mode of reproduction, which has eventually resulted in the development of direct anti-viral agents. These medications are so powerful that the World Health Organization (WHO) has now included the objective of HCV eradication on their agenda.

KEY WORDS

Hepatitis C, virus, liver, eradication, chronic disease

Le prix Nobel de médecine 2020 a été décerné aux trois personnes qui ont le plus contribué à l'identification du virus de l'hépatite non-A, non-B appelé virus de l'hépatite C. Cette identification a non seulement permis de connaître l'épidémiologie du virus mais aussi son mode de contamination, son mode de reproduction et finalement aboutir au développement de traitements anti-viraux directs. Ces traitements ont une telle efficacité que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a émis comme objectif l'éradication de ce virus.

En Octobre 2020, le prix Nobel de physiologie ou médecine a été attribué à Harvey J. Alter, Michael Houghton et Charles M. Rice pour leur contribution exceptionnelle quant à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) (1).

En ces temps de pandémie, l'attribution de ce prix Nobel met en évidence la rapidité des développements de la médecine. En effet, ce virus a été identifié en 1989 et moins de 30 ans plus tard, nous disposons de traitements efficaces et sûrs. Ces traitements sont tellement efficaces que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a fait de l'éradication de ce virus VHC un objectif majeur pour 2030.

Avant de parler de traitement, il convient de rappeler qu'avant 1989, on parlait de virus non-A, non-B (2,3) signifiant, de cette façon, que nous connaissions l'existence d'un virus différent du virus de l'hépatite A et de l'hépatite B susceptible de provoquer l'apparition d'une cirrhose et d'un hépatocarcinome.

En 1989 est identifié le virus VHC et cette découverte a permis de montrer que dans plus de 90% des cas, ce virus VHC correspond au virus non-identifié non-A, non-B (4).

Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire de petite taille d'environ 60 nm de diamètre contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Il se caractérise par une grande variabilité génétique : 7 géotypes différents ont été identifiés (4-6).

Il est à noter que, souvent, le génotype est associé à une région du monde et/ou à un mode de contamination. À titre d'exemple, le génotype 1b est très fréquent en Europe Occidentale et le génotype 4 en Afrique noire (7).

La prévalence du VHC est, en Belgique, d'environ 0,7%.

Son mode de transmission se fait essentiellement par voie parentérale : la contamination par le sang avant 1990 dans notre pays et la toxicomanie sont les deux principaux pourvoyeurs de ce virus. La contamination peut aussi avoir lieu lors d'actes chirurgicaux ou médicaux invasifs, lors de tatouage, piercing, lors de la grossesse ... La contamination peut également avoir lieu lors de rapports sexuels entre hommes (8, 9).

HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est maintenant bien identifiée. Elle est le plus souvent asymptomatique ou caractérisée par de la fatigue. Exceptionnellement, une hépatite aiguë survenant de 5 à 45 jours après le contact avec le virus est observée. Ce caractère le plus souvent asymptomatique de l'hépatite aiguë explique que le diagnostic d'infection virale C est, le plus souvent, établi au stade d'hépatite chronique voire de cirrhose ou de la guérison en cas de résolution spontanée qu'au stade aigu.

Après l'hépatite aiguë le plus souvent asymptomatique, le risque principal de l'infection virale est l'évolution vers la chronicité observée chez environ 70% à 80% des patients (Figures 1a et 1b). Cela signifie que 20 à 30% des patients vont guérir spontanément : la guérison est affirmée par la présence des anticorps anti-VHC et l'absence de détection de l'ARN du virus dans le sérum. De tels sujets sont considérés comme étant guéris : il n'y a donc pas de suivi à prévoir dans cette situation. Il est,

néanmoins, important de souligner que la présence de ces anticorps anti-VHC ne sont pas associés à une protection quelconque et, donc, un patient porteur de tels anticorps peut être réinfecté par le VHC (8,9).

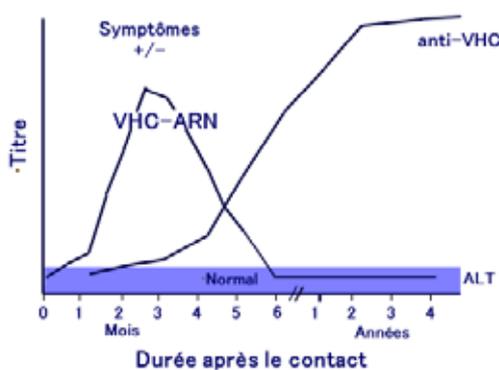
Un portage chronique du VHC apparaît donc chez 70 à 80% des patients ayant rencontré le VHC, quel que soit le mode de contamination. Il n'existe pas de phénomène d'extinction spontanée de la multiplication virale en cas de portage chronique du VHC. Un tel portage chronique n'est pas nécessairement associé à un taux sérique élevé des transaminases. Il est donc indispensable chez un patient à risque de déterminer sa sérologie et, en cas de positivité de la sérologie, de rechercher la présence dans le sang de l'ARN du VHC.

Dix à 20% des patients porteurs chroniques du VHC développent une cirrhose après 20 ans d'évolution et 30% après 30 ans. Le risque de développer un hépatocarcinome chez les patients avec une cirrhose virale C est de 3% par an. Pour chaque patient infecté, il faut tenir compte du fait qu'il existe des facteurs modifiables et non modifiables qui influencent l'évolution de l'hépatite C chronique. Parmi les facteurs modifiables associés à une progression de fibrose plus fréquente et accélérée, on note la consommation d'alcool, de tabac, de cannabis, les co-infections virales B et VIH, le syndrome métabolique avec stéatohépatite non alcoolique (NASH) ainsi que l'immunosuppression. Les facteurs non modifiables associés à une évolution accélérée vers la cirrhose sont: l'âge avancé au moment de l'infection, le sexe masculin, certains polymorphismes génétiques et, possiblement, une infection par le VHC de génotype 3 (8, 9).

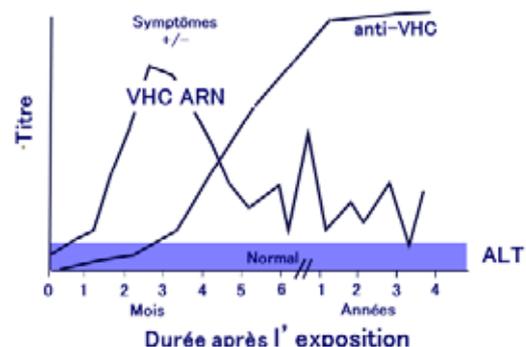
Différentes manifestations extrahépatiques peuvent survenir dans le cadre d'une hépatite C chronique, entre autres une cryoglobulinémie, une glomérulonéphrite ou certaines formes de lymphome.

FIGURES 1A ET 1B

Evolution sérologique de l'infection VHC aiguë suivi d'une résolution spontanée



Evolution sérologique de l'infection VHC aiguë avec progression vers l'infection chronique



DIAGNOSTIC ET GROUPES À RISQUE

Une hépatite chronique C doit être recherchée chez tout patient avec une évidence d'hépatopathie chronique (tests hépatiques perturbés, signes de cirrhose ...). Comme l'hépatite C aiguë et chronique est, en général, asymptomatique, il est, de plus, recommandé de dépister les personnes à risque: antécédents de transfusion ou de transplantation avant 1992, toxicomanie, piercing et/ou tatouage effectué dans des conditions d'hygiène sub-optimale, patients infectés par le VIH, hémodialysés, prisonniers, enfants nés de mère infectées par le VHC, travailleurs de la santé avec antécédents de piqûre accidentelle...

En plus de ce screening basé sur l'existence de facteurs de risque, un screening de certaines tranches d'âge avec un taux élevé d'infection VHC est également recommandé: à titre d'exemple, aux Etats-Unis, une sérologie VHC est maintenant conseillée pour toute personne née entre 1945 et 1965. De telles recommandations n'existent pas en

Belgique. Néanmoins, pour remplir les objectifs de l'OMS, il serait plus logique de réaliser une sérologie VHC chez tous les sujets adultes au moins à une occasion au cours de leur vie et ce, malgré l'absence d'un ou plusieurs facteurs de risque.

Avant la mise en route du traitement antiviral, une évaluation pré-thérapeutique doit être réalisée comportant la mise en évidence du stade de fibrose (Tableau 1). En 2020, une telle évaluation peut être réalisée de façon non-invasive et, donc, sans recourir à la réalisation d'une biopsie hépatique. Cette dernière a évidemment l'avantage d'objectiver, en plus, du degré de fibrose l'activité inflammatoire et la présence d'éventuels cofacteurs (NASH, ASH, surcharge en fer...). Cependant, la biopsie hépatique a un coût non négligeable et elle peut être associée à la survenue d'une morbidité. La mesure du stade de la fibrose peut donc être faite de façon non-invasive en utilisant, par exemple, l'élastométrie par fibroscan® ou autres techniques d'imagerie ainsi que des tests biologiques tels le FIB-4, l'APRI ou le fibrotest (10, 11).

TABLEAU 1. Stade de fibrose dans l'hépatite chronique C

Fibrose	Classification selon Ishak	Classification selon Metavir	Rigidité hépatique ¹ (FibroScan®)
Aucune	0	0	
Portale (quelques espaces porte)	1	1	<7,0 kPa
Portale (majorité des espaces porte)	2		
Fibrose en ponts (quelques ponts)	3	2	7,0–9,5 kPa
Fibrose en ponts (beaucoup de ponts)	4	3	9,5–13 kPa
Cirrhose incomplète	5	4	>13 kPa
Cirrhose	6		

TRAITEMENTS

Depuis le 1 Janvier 2019, en Belgique, toute personne infectée par le virus VHC a droit au remboursement de son traitement anti-viral.

Il existe deux types de traitement anti-viraux en Belgique : le traitement pangénotypique efficace pour tous les génotypes consistant en l'administration de la combinaison Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) sous la forme d'un comprimé par jour à prendre pendant 12 semaines ou en l'administration de l'association Glecaprévir/Pibrentasvir (Maviret) à prendre sous la forme de 3 comprimés par jour en une fois pendant 8 semaines. Ces deux traitements ont une efficacité supérieure à 95% et ont, comme seul effet secondaire significatif, une fatigue modérée (12).

À côté de ces deux traitements pangénotypiques, il existe également en Belgique deux traitements non-pangénotypiques (Elbasvir/Grazeprevir (Zepatier)) et Lédipasvir/Sofosbuvir (Harvoni) qui ne peuvent être prescrits que pour certains génotypes.

En cas d'échec rare d'un de ces traitements, la combinaison sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi) peut être utilisée et est remboursée en Belgique en deuxième ligne. Ce traitement nécessite la prise d'un comprimé par jour pendant 12 semaines. Il se caractérise également par une très grande efficacité et a, comme effet secondaire principal, la survenue d'une fatigue modérée.

Ces trois traitements anti-viraux ne doivent pas être administrés avec certains autres médicaments au vu du risque d'interaction médicamenteuse (8,9).

La compliance demeure le problème majeur qui peut être associé à la prise de ceux-ci.

Le but du traitement est l'éradication du virus ou élimination virale soutenue (*sustained virological response* ou SVR) qui se caractérise par un VHC-ARN négatif douze semaines après l'arrêt du traitement anti-viral. Il a clairement été démontré que cette SVR est associée à une réduction du degré de fibrose hépatique, une diminution des complications liées au degré de fibrose et à une amélioration de la

qualité de vie. De plus, avec le temps, une régression de la fibrose et de la cirrhose est observée (12).

Néanmoins, il faut rappeler qu'une SVR est une guérison virologique mais pas une guérison de la maladie hépatique. Un suivi est donc indispensable chez les malades traités avec succès mais cirrhotiques ou présentant une fibrose hépatique avancée (F3). En effet, pour ces malades, le risque de survenue d'un hépatocarcinome n'est pas supprimé par l'obtention d'une SVR. Il est donc nécessaire de réaliser, tous les 6 mois, une échographie hépatique et un dosage sérique de l'alfa-foetoprotéine chez ces malades tant qu'ils gardent un degré de fibrose avancé (13).

Il est également important de rappeler que la SVR n'est pas associée à une disparition des anticorps anti-VHC. Leur détermination post-SVR n'a donc

plus de sens. Il faut aussi souligner que la présence de ces anticorps anti-VHC n'est pas protectrice vis-à-vis d'une éventuelle nouvelle infection exogène par le VHC.

CONCLUSIONS

L'attribution du prix Nobel de Médecine 2020 souligne les immenses progrès faits en 30 ans à ce niveau : compréhension de la virologie moléculaire, pathogénèse, histoire naturelle, prévention, diagnostic et traitement de l'hépatite chronique C. Celle-ci est maintenant facilement diagnostiquée et facilement traitée.

Il reste, néanmoins, à améliorer la fréquence de son diagnostic pour répondre à l'objectif de l'OMS à savoir l'éradication de ce virus.

RÉFÉRENCES

1. Callaway E, Ledford H. Virologists who discovered hepatitis C win medicine Nobel. *Nature*. 2020; 586: 348.
2. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, *et al*. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med*. 1972; 77: 691-699.
3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975; 292: 767-770.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: 359-362.
5. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH. *et al*. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989; 244: 362-364.
6. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science*. 1997; 277: 570-574.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov; 61 (1 Suppl): S45-57.
8. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019 Oct 19; 394 (10207): 1451-1466.
9. Musore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov; 22(4): 703-722.
10. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Sep 15; 30(6): 557-576.
11. Calès P, Boursier J, Lebigot J, de Ledinghen V, Aubé C, Hubert I, Oberti F. Liver fibrosis diagnosis test and elastography in chronic hepatitis C: agreement or combination ? *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr; 45(7): 991-1003.
12. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology*. 2019; 156: 431-445
13. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology*. 2020; 71: 44-55

CORRESPONDANCE

PR. YVES HORSMANS MD, PHD
Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service d'Hépatologie-Gastroentérologie,
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition:** Tresiba 200 units/mL: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/mL: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/mL: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®). Tresiba 100 units/mL: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** **Posology:** This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: *Patients with type 2 diabetes mellitus:* The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. *Patients with type 1 diabetes mellitus:* Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). *Patients with type 1 diabetes mellitus:* For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. *Special populations:* **Elderly** (≥65 years old): Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **Method of administration:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the ab-

sorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge:** Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmpps.be. **Y**

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 62,58
Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION¹

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

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



7.0%



For patients with T1D and T2D¹

8.5%

7.4%

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

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

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

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



Trouvez la formation à votre pointure!

SALON VIRTUEL > 1^{ER} DÉCEMBRE DE 16H À 20H

Programmes à horaire décalé ou adapté
Plus d'infos sur www.uclouvain.be/salon-fc

Résistance multiple aux antiagrégants plaquettaires

Silvio Wallemacq^{1A}, Mohamed Ben Yedder^{1A}, Patrick Timmermans^{1A}, Jérémie Gras^{2A}, Vincent Haufroid^{2B}, Benjamin Hennart^{2C}, Cédric Hermans^{3B}

Multiple resistance to anti-platelets agents

Dual antiplatelet therapy consisting of aspirin in combination with clopidogrel, ticagrelor, or prasugrel is considered the standard of care for preventing stent thrombosis following percutaneous coronary angioplasty. However, adverse cardiovascular events may still occur despite such biotherapy. This can be explained by resistance to antiplatelet agents, with clopidogrel resistance the most widely studied so far. Some cases of resistance to other antiplatelet agents like prasugrel and ticagrelor have recently been reported. While laboratory tests have been developed to assess the degree of platelet inhibition under treatment, their clinical usefulness remains controversial. We herein report the case of a patient with a resistance to different antiplatelet agents.

KEY WORDS

Antiplatelets agents, resistance, clopidogrel, Multiplate analyzer

La double antiagrégation plaquettaire (aspirine et clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) est la thérapie standard dans la prévention de la thrombose de stent après angioplastie coronaire. Cependant, des complications cardiovasculaires peuvent survenir malgré cette bithérapie. En particulier, la résistance au clopidogrel a été la plus étudiée. Certains cas de résistance aux autres antiagrégants plaquettaires, comme le prasugrel et le ticagrelor, ont été récemment rapportés. Des tests de laboratoire ont été développés afin d'évaluer le degré d'inhibition plaquettaire sous traitement, mais l'utilité de ces tests reste controversée en pratique clinique.

INTRODUCTION

La double antiagrégation plaquettaire est la thérapie standard pour les patients bénéficiant d'un stenting coronaire ou victimes d'un syndrome coronarien aigu, afin de prévenir la thrombose du stent et de réduire le risque de récurrence d'accident coronarien. Cependant, des complications cardiovasculaires peuvent se produire malgré cette bithérapie.

La résistance au clopidogrel a été étudiée avec un intérêt croissant depuis la description de plusieurs cas d'échec thérapeutique. La réponse individuelle au clopidogrel présente une grande variabilité, augmentant le risque d'événements ischémiques sous traitement, comme la thrombose de stent. La variabilité de la réponse s'explique principalement par le degré de formation de son métabolite actif. En effet, le clopidogrel est une prodrogue convertie en un métabolite actif principalement par le cytochrome P450. Cependant, celui-ci ne participe qu'à 15% de la métabolisation du clopidogrel. La principale voie de métabolisation se fait par la carboxyestérase 1 (CES1) qui l'hydrolyse en forme inactive. Ces deux voies de métabolisation sont sujettes au polymorphisme génétique qui peut être responsable de la variabilité des réponses interindividuelles au clopidogrel.

Les nouveaux agents antiplaquettaires (prasugrel, ticagrelor) offrent une meilleure inhibition plaquettaire

mais augmentent le risque hémorragique. Comme le clopidogrel, le prasugrel est une pro-drogue mais a une meilleure biodisponibilité et une plus faible variabilité pharmacodynamique. N'étant pas une pro-drogue, le ticagrelor agit directement sur le récepteur P2Y12.

CAS CLINIQUE

Ce rapport relate l'histoire d'une patiente ayant développé un choc cardiogénique secondaire à un infarctus du myocarde majeur et dont le traitement post-angioplastie a été compliqué d'une résistance marquée à différents antiagrégants plaquettaires.

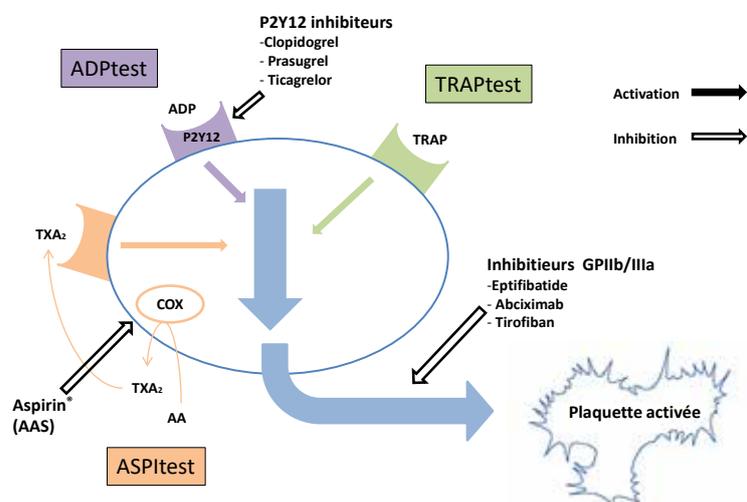
Il s'agit d'une patiente de 55 ans, sans antécédent cardiologique particulier, hospitalisée dans le service d'orthopédie pour prothèse totale du genou gauche. Deux jours après l'intervention, elle a présenté un choc cardiogénique sur infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) inférieur. Elle bénéficiait à titre préventif d'un traitement anticoagulant. Elle a été prise en charge en urgence en coronarographie sous intubation, contre-pulsion aortique avec mise en place d'un pacemaker externe provisoire pour bloc auriculo-ventriculaire complet. La procédure a été complexe et a abouti à une dilatation de l'artère interventriculaire antérieure distale et moyenne par des stents enrobés, et de la circonflexe par un stent non enrobé. Cependant, en fin de procédure, des thrombi se sont développés dans les stents de l'artère interventriculaire antérieure alors que celle-ci venait d'être reperméabilisée. Une thromboaspiration a été effectuée et un traitement par eptifibatide (inhibiteur GPIIb/IIIa) iv été initié en salle de cathétérisme, en parallèle au ticagrelor, et a été poursuivi pendant 48h aux soins intensifs. Une dose d'héparine non fractionnée de 5000U a été administrée à la patiente en début de cathétérisme, sans monitoring de l'ACT (*activated clotting time*) pendant la procédure. La patiente était connue pour une maladie de Crohn diagnostiquée 20 ans auparavant et traitée par azathioprine. Dans le bilan préopératoire, une épreuve d'effort ainsi qu'un bilan biologique se sont avérés normaux. Comme autre antécédent, on relève une désocclusion des artères iliaques primitives bilatéralement, suivie d'une thrombolyse en urgence avec stenting de l'artère iliaque primitive droite sur réocclusion aiguë survenue quelques mois plus tard sous clopidogrel.

Lors de la prise en charge du choc cardiogénique, une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche avec akinésie inférieure et postéro-latérale a été documentée. Afin d'investiguer l'origine du phénomène décrit en fin de coronarographie, un bilan d'hémostase de base a été réalisé, dont deux paramètres anormaux sont relevés : un PFA-100 >299

s (normal : <199 s) et une numération plaquettaire > 550 000/mm³. Cette dernière s'est normalisée spontanément après une semaine.

Etant donné la thrombose de stent intra-procédurale et l'antécédent de thrombose de stent sous clopidogrel, une étude approfondie de la réponse aux antiagrégants est effectuée afin de prévenir une nouvelle thrombose de stent précoce. La réponse biologique des plaquettes sanguines aux antiagrégants administrés a été étudiée par des analyses d'agrégation sur sang total au moyen d'un analyseur Multiplate (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suisse). Le test par le Multiplate permet d'évaluer le degré d'activation des plaquettes sous traitement antiplaquettaire. Il évalue trois voies de l'activation plaquettaire inhibées sélectivement par des agents antiagrégants spécifiques : la voie de l'ADP, bloquée par les thiéno-pyridines et le ticagrelor ; celle de l'acide arachidonique, inhibée par l'aspirine, et celle du récepteur au fibrinogène, par les anti-GPIIb/IIIa. Le principe du test Multiplate est illustré sur la figure 1. Ces tests ont été débutés 5 jours après l'angioplastie, à la sortie des soins intensifs, en situation hémodynamiquement stable. L'évolution des trois tests pratiqués chez la patiente est illustrée sur les figures 2-4. Le test initial, réalisé sous traitement avec aspirine et ticagrelor, a révélé un degré insuffisant d'inactivation plaquettaire par la voie de l'ADP. Ceci a motivé le remplacement du ticagrelor par l'association prasugrel et eptifibatide à nouveau pendant 48h. Par ailleurs, à l'issue du traitement d'eptifibatide, un doublement de la dose de prasugrel a été requis, signant une résistance aux doses habituelles, du moins sur le plan biologique, aux antiagrégants plaquettaires, notamment au ticagrelor et au prasugrel.

FIGURE 1. Voies d'activation plaquettaire et principe du test Multiplate Analyzer



AA: acide arachidonique; AAS: acide acétylsalicylique; ADP: adenosine diphosphate ; COX: cyclo-oxygénase; TXA2: thromboxane A2

FIGURE 2.



FIGURE 3.

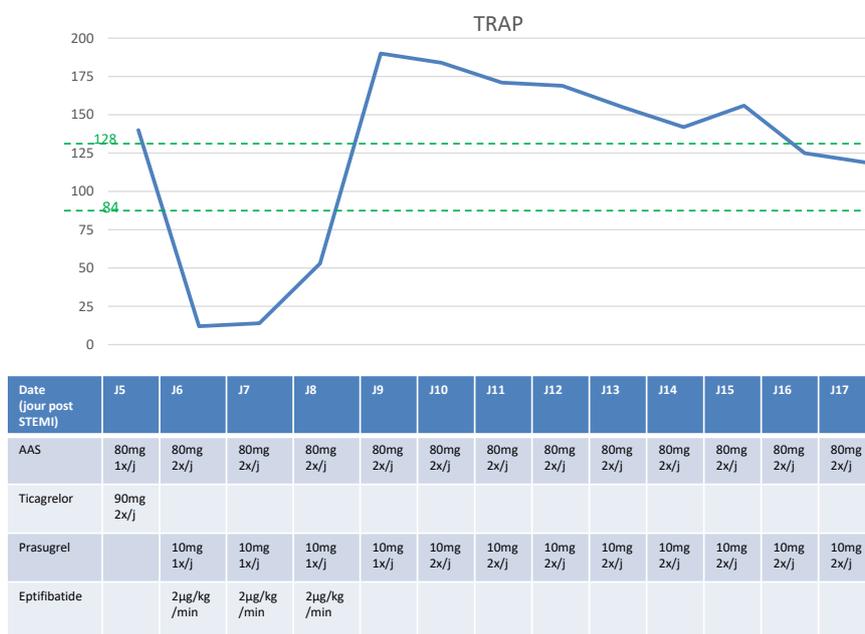


FIGURE 4.



Un bilan thrombophilique complet s'est avéré négatif : coagulation normale, absence de résistance à la protéine C activée, absence de mutation du facteur II, absence d'anticorps anti-phospholipides. Dans un contexte de médecine personnalisée, l'étude du profil pharmacogénétique/pharmacocinétique a été entreprise pour rechercher des polymorphismes génétiques pouvant contribuer à la variabilité des réponses aux antiagrégants. En premier lieu, l'étude du CYP2C19 n'a identifié aucun polymorphisme pouvant expliquer une résistance au clopidogrel. Son génotype, déterminé comme étant CYP2C19*1/*17 (18-28% d'hétérozygotes en Europe), l'a catégorisée plutôt comme étant une métabolisatrice rapide. Sur cette base, il serait attendu qu'elle présente un effet normal, voire augmenté, du clopidogrel (surtout décrit en cas d'homozygotie *17/*17, 2-5% en Europe).

Le génotypage du CYP2C9, également impliqué dans la bioactivation du clopidogrel, a identifié la présence du variant CYP2C9*2 à l'état hétérozygote. Bien que ce variant soit associé à une diminution de l'activité enzymatique, le génotype CYP2C9*1/*2 (présent chez 11-16% de la population caucasienne) ne pourrait expliquer l'inefficacité du clopidogrel que très partiellement. Etant donné la bonne réponse biologique aux inhibiteurs de la GP IIb/IIIa contrairement aux inhibiteurs du P2Y12, une recherche en biologie moléculaire du récepteur P2Y12 a été réalisée, mais aucune mutation n'a été détectée.

Enfin, le séquençage du gène *ABCB1*, codant pour la pompe d'efflux P-glycoprotéine (P-gp), a permis d'identifier le variant 3435C>T à l'état hétérozygote. Ce variant, fréquemment retrouvé dans la population caucasienne (~46%), est associé à une surexpression de la P-gp et donc à une absorption réduite de certaines molécules.

DISCUSSION

La thrombose de stent est une complication rare mais grave d'une angioplastie coronaire, associée à une mortalité élevée. On distingue les thromboses de stent aiguës (endéans les 24h), subaiguës (entre 24h et 30 jours), tardives (de 30 jours à 1 an) et très tardives (>1 an). Les deux premiers types sont les plus fréquents.

Les principaux facteurs de risque de thrombose de stent comprennent des facteurs techniques (sous-expansion du stent, malposition, sténose résiduelle, etc.), et des facteurs individuels (le traitement antiagrégant, son interruption trop précoce, le diabète, l'insuffisance rénale, une fonction ventriculaire gauche altérée et le STEMI). D'autres rares facteurs liés à une

hypercoagulabilité ont été également identifiés (*heparin-induced thrombocytopenia*, déficit en protéine C, déficit en antithrombine III, etc.) (1).

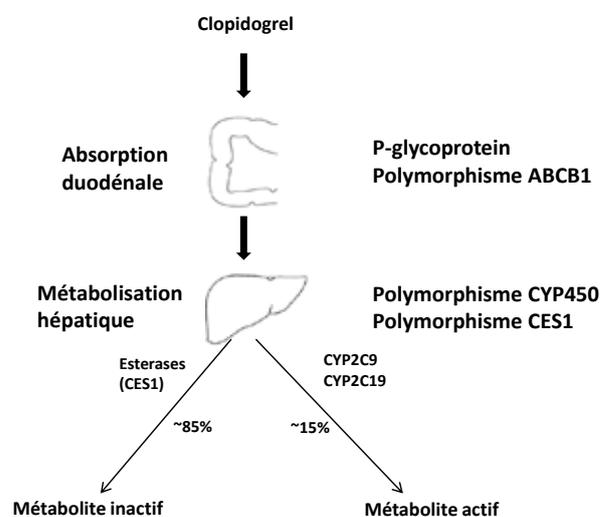
La thrombose de stent décrite dans cet article est survenue en cours de procédure d'angioplastie, ce qui constitue une classe à part des thromboses de stent, et est plus fréquente en cas de complications techniques d'angioplastie (embolisation, dissection), de syndrome coronarien de type STEMI, et d'anticoagulation insuffisante lors de l'angioplastie (2). Dans ce contexte, un monitoring de l'ACT avant de débiter l'angioplastie aurait pu être utile. Son utilisation n'est pas cependant systématique étant donné l'absence de données suffisantes dans les recommandations internationales (3). Un syndrome inflammatoire majoré a également été plus fréquemment décrit chez les patients développant une thrombose de stent intra-procédurale.

Les thromboses de stent liées à une résistance aux antiplaquettaires apparaissent classiquement après la procédure et souvent entre le 1 et 30^{ème} jour.

Dans cette situation, la résistance au clopidogrel a été la plus étudiée. Physiologiquement, la variabilité de la réponse au clopidogrel peut s'expliquer par deux mécanismes (4) :

- une variation de la production du métabolite actif : polymorphisme génétique des CYP2C9 et CYP2C19, polymorphisme de la CES1, variabilité de l'absorption intestinale (polymorphisme génétique *ABCB1*), interactions médicamenteuses (inhibiteurs 2C19 ou 3A4 comme les inhibiteurs de pompe à protons, les anticalciques, les anticoagulants oraux...). Les voies de métabolisation du clopidogrel et les étapes soumises au polymorphisme génétique sont illustrées sur la figure 5.

FIGURE 5. Voies de métabolisation du clopidogrel et étapes sujettes au polymorphisme génétique



- une variation de la sensibilité plaquettaire. Il est bien établi que le diabète, les syndromes coronariens aigus, le cancer et tout syndrome inflammatoire sont des situations où les plaquettes sanguines sont hyperactives.

Quelques cas d'échecs thérapeutiques du prasugrel et du ticagrelor avec thrombose de stent et hyperréactivité plaquettaire sous traitement, documentée par les tests *in vitro* d'agrégation plaquettaire ont été rapportés dans la littérature. Un cas de résistance combinée au clopidogrel et au prasugrel, associée à la présence de la mutation CYP2C19*2 à l'état homozygote et d'une mutation Leiden du facteur V à l'état hétérozygote a notamment été cité (5). Le rôle du polymorphisme de CYP2C9 et CYP2C19 n'est cependant pas clairement établi dans la bioactivation du prasugrel (6). N'étant pas une prodrogue, le ticagrelor n'est pas soumis à une métabolisation hépatique préalable. Ceci pourrait expliquer la faible prévalence d'hyperréactivité plaquettaire observée avec le ticagrelor (1.5%) comparé au prasugrel (9.8%) (7). La prévalence d'hyperréactivité plaquettaire sous clopidogrel varie entre 30 et 50% selon les études.

Dans le cas clinique décrit, une augmentation de l'activité plaquettaire est observée dès l'arrêt des inhibiteurs GPIIb/IIIa. Ceci évoque un effet rebond, ce qui n'est pas classiquement décrit. L'abciximab a une durée d'action plus prolongée que l'éptifibatide puisque les plaquettes restent inhibées jusqu'à 48h après son arrêt. L'éptifibatide permet une inhibition plaquettaire plus rapidement réversible et est déjà réduite à <50% 4h après son arrêt. Cette cinétique a surtout été étudiée en situation d'angor instable et d'angioplastie élective, mais également chez des patients admis pour syndrome coronarien aigu, sans retrouver d'effet rebond (8).

La principale hypothèse formulée est celle d'une hyperréactivité plaquettaire liée à l'état inflammatoire chronique (maladie de Crohn) acutisé par le syndrome coronarien aigu avec un *turn-over* plaquettaire majoré dans ce contexte. Contrairement aux thromboses veineuses, les thromboses artérielles ont été peu documentées dans les maladies inflammatoires du tube digestif. Cependant, il a été décrit qu'un état inflammatoire chronique augmente le risque de maladie coronarienne. Une méta-analyse a mis en évidence une légère augmentation de la survenue de thrombo-embolie artérielle et de cardiomyopathie ischémique chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin, mais sans augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire (9). Le syndrome inflammatoire acutisé par le STEMI a donc pu favoriser le développement de la thrombose de stent intra-procédurale et une augmentation

de l'activité plaquettaire, réduisant ainsi l'efficacité *in vitro* des antiagrégants aux doses habituelles. Il serait intéressant de réaliser un contrôle des tests d'activité plaquettaire à distance du syndrome inflammatoire aigu.

La deuxième hypothèse évoquée est celle d'une malabsorption digestive liée à la maladie de Crohn sous-jacente, connue pour être associée à une absorption diminuée de certains médicaments (10). Par ailleurs, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor sont tous des substrats de la P-gp. Le variant ABCB1 3435C>T à l'état hétérozygote pourrait contribuer, dans une très faible mesure, à une absorption réduite de ces médicaments. Le rôle du polymorphisme du gène *ABCB1* a été le plus étudié pour évaluer le comportement pharmacocinétique du clopidogrel. L'homozygotie du variant ABCB1 3435C>T semble être associée à une absorption réduite du clopidogrel et à un risque cardiovasculaire majoré (11). Par contre, le rôle du polymorphisme du gène *ABCB1* n'a été que peu étudié dans la pharmacocinétique du ticagrelor (12) et du prasugrel (11). Notons qu'en doublant la dose du prasugrel, une inhibition satisfaisante des plaquettes a été observée *in vitro*, ce qui plaide pour une résistance "dose-dépendante", pouvant être liée à une réduction de l'absorption et/ou de la métabolisation hépatique. La confirmation de l'hypothèse d'une malabsorption serait appuyée par la démonstration d'une augmentation des taux circulants des métabolites du prasugrel et du clopidogrel après majoration des doses administrées. Cependant, le dosage des taux circulants des métabolites, impliquant des méthodes analytiques par chromatographie liquide à haute performance, n'est pas disponible en pratique clinique.

La plupart des études observationnelles contribuent à la formulation de l'hypothèse d'une association entre une hyperréactivité plaquettaire et la survenue d'accidents ischémiques post-angioplastie (13). Cependant, il n'existe pas de consensus concernant les tests appropriés pour évaluer la réactivité plaquettaire sous traitement. Une grande hétérogénéité existe dans les méthodes utilisées et dans l'établissement de valeurs seuils fiables. La corrélation entre les tests est souvent modeste, voire médiocre. Leur utilisation en pratique clinique est donc controversée vu le manque de consensus et leur difficulté d'interprétation.

De plus, des études ont démontré l'absence d'impact clinique du monitoring de l'activité plaquettaire sous traitement. Par exemple, l'étude ARCTIC-Monitoring en 2012 n'a pas montré de bénéfice à pratiquer un screening de l'hyperréactivité plaquettaire après une angioplastie élective (14). Les deux bras de l'étude (un monitoré avec adaptation du traitement en fonction des tests biologiques et

l'autre sans monitoring avec un traitement standard) ont montré le même nombre de complications cardiovasculaires post-angioplasties à 1 an (mortalité globale, infarctus du myocarde, thrombose de stent, AVC et revascularisation urgente). Aucune étude prospective à grande échelle n'a documenté une résistance au clopidogrel, la substitution du clopidogrel par un inhibiteur plaquettaire plus puissant (ticagrelor ou prasugrel) permet de diminuer le risque cardiovasculaire, même si l'utilisation de ces molécules permet de diminuer la réactivité plaquettaire selon les tests *ex-vivo*.

Dès lors, les recommandations internationales ne proposent pas la recherche systématique d'une résistance au clopidogrel via des tests de la fonction plaquettaire ou par dépistage des polymorphismes du CYP2C19 (15). Ces tests sont réservés à un usage ponctuel face à une suspicion clinique d'hyperréactivité plaquettaire sous traitement. Dans le cas clinique présenté, l'état clinique inquiétant de la patiente et son antécédent de thrombose de stent sous clopidogrel ont justifié le monitoring de l'activité plaquettaire et les changements thérapeutiques immédiats. La thrombose de stent intra-procédurale observée, survenant avant l'instauration des antiagrégants, n'est bien sûr pas liée à une résistance aux antiagrégants, mais représente en soi un marqueur de mauvais pronostic.

En conclusion, ce cas clinique original rapporte une résistance *in vitro* aux doses habituelles à divers antiagrégants plaquettaires oraux, avec notamment une hyperréactivité plaquettaire sous ticagrelor, rarement rapporté dans la littérature. Il permet de discuter l'utilité relative des tests biologiques pour évaluer la résistance aux antiagrégants plaquettaires. Leur utilisation reste limitée puisqu'ils ne semblent pas réduire la mortalité cardiovasculaire, même s'ils conduisent à des modifications thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En pratique, il n'est pas recommandé d'évaluer la fonction plaquettaire ni de rechercher le génotypage CYP2C19 chez tous les patients présentant un syndrome coronaire aigu, ni chez ceux traités par clopidogrel pour une angioplastie élective.

Un test de la fonction plaquettaire et l'étude du profil pharmacogénétique peuvent être envisagés en cas de haut risque de résistance au clopidogrel (thrombose de stent, suspicion de non compliance). Si une mutation est trouvée, un traitement par antiagrégant alternatif peut être envisagé.

RÉFÉRENCES

1. Iakovou I, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293:2126.
2. Brener SJ *et al.* Intra-procedural stent thrombosis: a new risk factor for adverse outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6:36.
3. Ibanez B *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39, 119–177
4. Hagihara K *et al.* A possible mechanism for the differences in efficiency and variability of active metabolite formation from thienopyridine antiplatelet agents, prasugrel and clopidogrel. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37:2145
5. Silvano M *et al.* A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:233–234
6. Brandt JT *et al.* common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(12):2429-36
7. Lemesle G *et al.* High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(6):931-42
8. Phillips DR *et al.* Clinical pharmacology of eptifibatid. *Am J Cardiol*. 1997; 80(4A): 11B-20B.
9. Fumery M *et al.* Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: E meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:469-79
10. Parsons RL. Drug Absorption in Gastrointestinal Disease With Particular Reference to Malabsorption Syndromes. *Clin Pharmacokinet*. 1977; 2(1):45-60
11. Mega JL *et al.* Genetic variants in ABCB1, CYP2C19, and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel. *Lancet*. 2010; 376(9749):1312-1319
12. Teng R *et al.* A pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and digoxin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(10):1801-8
13. Price MJ *et al.* Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point of care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008; 29:992.
14. Montalescot G *et al.* High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation*. 2014; 129:2136.
15. Roffi M *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:267

Conflit d'intérêt : aucun

AFFILIATIONS

¹Service de Cardiologie ; ²Laboratoire de Biologie clinique; ³Service d'Hématologie

^AClinique Saint-Luc, Bouge ; ^BCliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles ; ^CCHU de Lille

CORRESPONDANCE

DR. SILVIO WALLEMACQ
Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



Usage et abus de produits de comblement en urologie

Walther Brochier, Greet Swinnen, Peter De Wil, Sam Ward

Use and abuse of tissue fillers in the field of urology

The injection of tissue fillers for esthetic purposes is considered a decade-old practice. In our urological practice, we are now seeing an increasing number of patients that have purposefully injected such fillers in order to increase penile girth. Nevertheless, particularly when done in non-professional settings or using low-quality products, this may lead to severe complications. These complications are mostly caused by the injections of silicone, which is a non-resorbable filler, unlike hyaluronic acid or autologous fat.

We present herein the case report of a 37-year-old man treated in our department for preputial pain and swelling following silicone self-injections. We then continue with a literature review on the topic.

KEY WORDS

Tissue fillers, silicone, penis, girth augmentation, surgical technique

L'injection de produits de comblement à visée esthétique est une pratique qui date de plusieurs dizaines d'années. De plus en plus des patients ont recours à ces techniques, avec comme but ultime d'augmenter la circonférence de la verge pour satisfaire leurs besoins sexuels et/ou pallier à un malaise physique. Ceci peut mener, surtout en cas d'injection de produits inadéquats dans un cadre non-professionnel, à des complications importantes. Ces complications sont surtout vues avec les injections de silicone, qui, contrairement à l'acide hyaluronique ou la graisse autologue, est un produit non-résorbable.

Cet article traite d'un cas clinique d'un homme de 37 ans pris en charge dans notre service pour douleurs, tuméfaction préputiale et perte de fonction sexuelle après auto-injection de silicone. Une revue de la littérature sur le sujet est décrite.

INTRODUCTION

Les injections de produits de comblement (en anglais : *fillers*) sont pratiquées couramment avec le but d'améliorer l'aspect esthétique d'un organe selon les désirs du patient. Ceci peut se faire dans un contexte médical (par exemple : correction de lipoatrophie (1) ou de défaut de volume) ou non-médical (par exemple : effacement de rides ou augmentation du volume d'un organe).

Dans la pratique urologique, il est de plus en plus fréquent de rencontrer des patients ayant abusé des produits de comblement. Leurs raisons sont diverses, allant de l'augmentation de la circonférence de la verge à un traitement de l'éjaculation précoce – la logique étant qu'une injection au niveau des zones sensibles, comme la base du frein, diminuerait les sensations responsables de l'éjaculation. Les conséquences sont variables et peuvent mener à des complications importantes, surtout de type infectieux, allant du simple érysipèle au sepsis (2) ou encore à la gangrène de Fournier (3).

La plupart du temps, suivant l'aspect de la verge et le produit injecté, une excision et correction chirurgicale s'impose, allant parfois jusqu'à une reconstruction de l'organe avec greffe de peau.

Les produits utilisés peuvent être subdivisés en trois catégories : les agents temporaires, semi-temporaires et permanents (1).

Les agents temporaires sont résorbés par le corps. Le principal représentant, l'acide hyaluronique, a une durée de vie moyenne de six à douze mois (4). Une correction chirurgicale en cas de complications ou de résultat non-satisfaisant n'est donc habituellement pas nécessaire, sauf quand une infection sévère se présente.

Les agents semi-permanents, comme la graisse autologue, ont une durée de vie plus longue que les agents temporaires mais finissent tout de même par être résorbés.

L'injection de graisse autologue est une technique largement utilisée pour augmenter la circonférence de la verge.

Le silicone est un agent permanent, qui est approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) uniquement en injection intra-oculaire (5). En réalité, celui-ci est utilisé dans bien d'autres cas, dans des contextes médicaux comme non-médicaux. Les complications surviennent le plus souvent en cas d'utilisation par des personnes peu expérimentées, d'injections d'une trop grande quantité de produit, ou de produit de mauvaise qualité. Elles sont multiples et comprennent des complications infectieuses, des ulcères, un lymphœdème, la migration du produit, une dysfonction érectile ou l'apparition de granulomes (6).

Peu de littérature scientifique existe à ce sujet. Nous décrivons donc un cas clinique et proposons une revue des techniques chirurgicales décrites.

CAS CLINIQUE

Un homme de 37 ans, en bon état général, s'est présenté à la consultation pour douleur et tuméfaction au niveau du prépuce et impossibilité de décollotage. L'anamnèse révélait que ses plaintes faisaient suite à une auto-injection de silicone au niveau du prépuce quatre mois auparavant, en vue de retarder l'éjaculation. Selon le patient, une injection de silicone à hauteur du frein réduirait les sensations de cette zone érogène, ce qui en conséquence retarderait l'éjaculation. L'anamnèse urologique ne révélait pas de symptômes mictionnels ni d'hématurie.

L'examen clinique montrait un prépuce tuméfié, douloureux à la palpation et un phimosis réactionnel (Figure 1). La base de la verge avait un aspect normal. L'examen clinique approfondi ne montrait pas d'autres anomalies.

Etant donné le confinement de silicone au prépuce en absence de migration, une simple circoncision était proposée au patient. Après consentement, une circoncision classique était réalisée quelques jours plus tard. Le résultat esthétique est satisfaisant.

FIGURE 1.



REVUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

Nous avons recherché sur la base de données PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) les articles scientifiques publiés jusqu'en décembre 2018 qui décrivent des techniques chirurgicales de reconstruction pénienne, en utilisant les termes 'penis', 'silicone injection', 'girth augmentation', 'surgical techniques' en différentes combinaisons. Sept articles ont été retenus. (Références : 5 à 11).

Dans la majorité des cas décrits, une circoncision offre une solution rapide et facile (5). Ceci concerne uniquement les cas où le silicone a été injecté dans

le prépuce, à condition que le silicone n'ait pas migré. Dans le cas où une diffusion du silicone s'est installée, une excision plus importante de la peau s'impose (4).

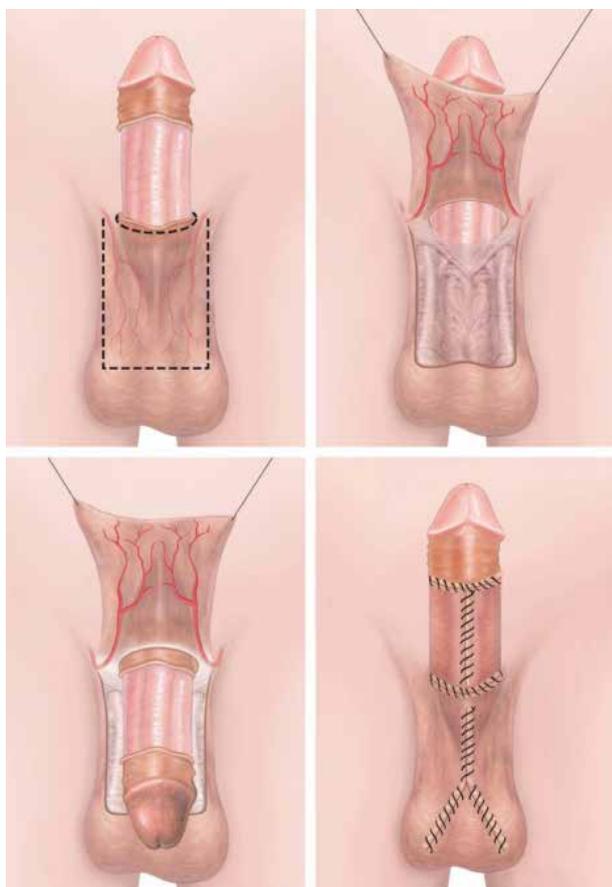
La technique considérée de référence est la greffe de peau demi-épaisse. Elle est la plus fréquemment utilisée et la plus étudiée. Dans une série de cinq patients, Sasidaran *et al.* (7) montrent qu'une circoncision couplée à une greffe de peau demi-épaisse est une technique simple ayant de bons résultats esthétiques. Alwaal *et al.* (8) obtiennent un résultat cosmétique et satisfaisant chez 52 sur 54 patients ayant bénéficié de greffe de peau demi-

épaisse, dans une étude rétrospective allant de 1998 à 2014. Cette série ne concerne pas uniquement des patients ayant des complications suite à des injections de produits de comblement, mais inclut aussi d'autres étiologies comme la gangrène de Fournier, le lymphoedème, le pénis enfoui et des tumeurs du pénis.

La technique consiste à prélever une bande de peau demi-épaisse au niveau de la face interne de la cuisse et de greffer celle-ci à l'endroit où la peau malade a été préalablement excisée. Laisser la couche profonde du derme en place cause une morbidité moindre au niveau du site donneur et a comme avantage l'absence de follicules pileux dans la greffe (8).

Une technique récemment publiée par Fakin *et al.* est la reconstruction par lambeau scrotal antérieur bipédiculé (9), qui présente également de bons résultats. Dans cette technique, la partie antérieure du scrotum est incisée et dissequée jusqu'au niveau du fascia spermatique externe. Le lambeau n'est pas incisé dans sa partie supérieure, là où les deux pédicules vasculaires, originaires des artères pudendales externes, se situent. La peau est également incisée tout autour de la base de la verge. Celle-ci est alors glissée en dessous du lambeau. Enfin, celui-ci est positionné autour de la verge pour recouvrir sa circonférence et est suturé sur lui-même au niveau de la face ventrale de la verge. (Figure 2).

FIGURE 2.

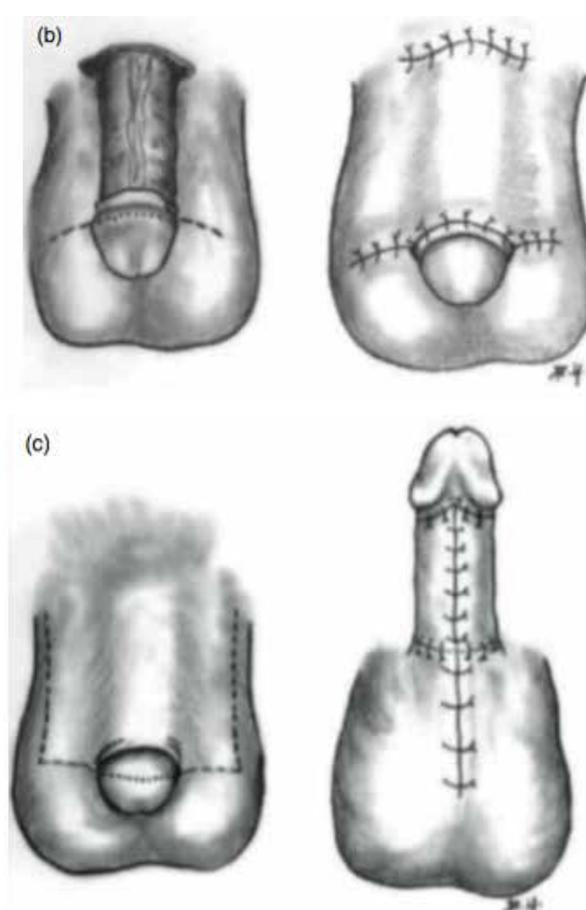


Dans leur étude rétrospective de 43 patients, les auteurs notent un score moyen de satisfaction des patients de 4,37 sur 5. Les complications décrites sont une nécrose partielle du lambeau (9%) – qui ont toutes guéries en seconde intention –, un hématome au niveau du site donneur (12%) et une déhiscence partielle de la plaie (19%).

Les auteurs décrivent cette technique comme étant supérieure à la greffe de peau ; le lambeau étant innervé, les sensations sont préservées ce qui pour l'usage sexuel est primordial. La peau du scrotum est également de couleur comparable à celle du pénis et est dotée d'une grande élasticité, contrairement à la greffe de peau qui peut avoir tendance à se contracter et à mal cicatriser.

Une variante de la technique précédente, décrite par Shamsodini *et al.*, a comme particularité d'être effectuée en deux temps. Elle peut être utilisée en cas de détérioration avancée de la verge ou d'infection, qui pourrait empêcher une bonne cicatrisation. La première étape consiste à exciser la peau de la verge et à enfouir celle-ci dans un tunnel créé dans le scrotum, sous le dartos, en laissant le gland libre par une seconde incision. Trois mois plus tard, la peau scrotale est incisée de part et d'autre de la verge enfouie et est utilisée pour recouvrir la verge, en la suturant face ventrale de celle-ci (10) (Figure 3).

FIGURE 3.



D'autres techniques chirurgicales plus complexes, comme le lambeau antéro-latéral de cuisse (11), peuvent être également utilisées en cas de reconstruction plus étendue. Dans ces cas, une équipe médicale multidisciplinaire est requise.

DISCUSSION

L'injection sous-cutanée de silicone est une pratique qui date de plusieurs décennies. Les premiers cas dans la littérature scientifique ont été décrits au Japon après la deuxième guerre mondiale, où des prostituées utilisaient ce produit pour obtenir un aspect facial plus 'occidental'(12). Les résultats de l'injection de silicone sont très variables et dépendent de la qualité du produit, de l'expérience du praticien, de la technique utilisée et de l'organe cible. Alors que de bons résultats peuvent être obtenus pour des corrections esthétiques de cicatrices ou de rides, principalement au niveau de la face ou des lèvres, ce n'est que très rarement le cas lors d'injections intrapénienues. Ceci peut s'expliquer par la nature des tissus ; les tissus denses favorisent un dépôt stable du silicone qui permet la formation d'une capsule de collagène autour des gouttelettes du silicone. Des tissus plus lâches permettent au silicone de migrer, ce qui peut compliquer l'obtention d'un bon résultat esthétique (13).

La série de Yacoubi *et al.* (14), composée de 324 patients suivis pour une durée moyenne de 20 mois est la seule à rapporter des résultats favorables après injections de silicone au niveau de la verge à visée d'augmentation de circonférence. Leur technique consiste à injecter le silicone en 'micro-gouttes' (0,01 à 0,07 mL) – ce qui limite la migration du produit (14) –, de manière la plus uniforme possible et pour un volume de 5 mL maximum par séance. Cela permet au patient de s'habituer graduellement à l'augmentation de circonférence de la verge et de pouvoir arrêter le traitement quand le résultat lui semble satisfaisant. Trois à six séances (cinq en moyenne) étaient habituellement nécessaires.

Les résultats obtenus dans cette série sont particulièrement bons. La totalité des patients sont satisfaits du résultat. Vingt et un patient souffrant de dysfonction érectile rapportaient une amélioration des érections, et certains patients

souffrants d'éjaculation prématurée rapportaient une prolongation du temps de latence éjaculatoire.

Cette étude est la seule dans la littérature scientifique à montrer des résultats positifs mais n'inclut pas de résultats à long terme – une donnée cruciale car une partie des complications, comme la nécrose, le granulome ou l'ulcère, peut apparaître jusqu'à cinq ans après l'injection (1).

L'article soulève tout de même une question intéressante : la demande d'augmentation de la circonférence de la verge est devenue une réalité. Banaliser la demande des patients et ne pas proposer de traitement pousse certaines personnes à consulter des praticiens non-qualifiés, ce qui peut mener à des résultats désastreux. Car la présence de complications semble directement liée à la qualité du produit utilisé et à la qualité de l'injection. Le silicone injectable en lui-même semble sans danger. Plusieurs études montrent que le silicone ne provoque pas l'apparition de réactions systémiques ou de tumeurs, est histologiquement stable et bien toléré (15).

CONCLUSION

L'injection de silicone au niveau du pénis dans un contexte non-médical est une pratique risquée. Les patients s'exposent à des complications telles que des lymphoedemes, des infections, des granulomes nécessitant la plupart du temps une prise en charge chirurgicale, qui peut varier selon l'étendue de la zone atteinte. Il existe plusieurs techniques chirurgicales pour traiter les complications. Une simple excision est souvent suffisante, mais d'autres techniques sont décrites en cas d'atteinte plus étendue.

Il n'existe pas encore suffisamment de littérature scientifique prouvant que l'injection de silicone de haute qualité, réalisée par un médecin qualifié, ne présente pas de risque majeur pour le patient et ne l'expose pas à des complications à court ou à long terme. Entretemps, il faut sensibiliser les patients aux risques de cette pratique. Il est important de ne pas banaliser leurs demandes, de rester à l'écoute et de proposer des alternatives plus sûres, comme l'injection d'acide hyaluronique ou de graisse autologue par un professionnel qualifié.

RÉFÉRENCES

1. Kunjur J, Witherow H. Long-term complications associated with permanent dermal fillers. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):858-862. doi:10.1016/j.bjoms.2013.06.013
2. Redmond E, Forde JC, Flood HD. Filling the void: A case of sepsis following the injection of a penile bulking agent. *BMJ Case Rep.* 2014;2013-2015. doi:10.1136/bcr-2013-203054
3. Lee SW, Bang CY, Kim JH. Penoscrotal reconstruction using groin and bilateral superomedial thigh flaps: A case of penile vaselinoma causing Fournier's gangrene. *Yonsei Med J.* 2007;48(4):723-726. doi:10.3349/yjmj.2007.48.4.723
4. Kadouch JA, Rozelaar L, Kanhai RJC, Sawor JH, Karim RB. Complications of penis or scrotum enlargement due to injections with permanent filling substances. *Dermatologic Surg.* 2012;38(7pt2):1244-1250.
5. Silberstein J, Downs T, Goldstein I. Penile injection with silicone: Case report and review of the literature. *J Sex Med.* 2008;5(9):2231-2237. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00911.x
6. De Siati M, Selvaggio O, Di Fino G, et al. An unusual delayed complication of paraffin self-injection for penile girth augmentation. *BMC Urol.* 2013;13(Figure 1):2-5. doi:10.1186/1471-2490-13-66
7. Sasidaran R, Zain MA, Basiron N. Low-grade liquid silicone injections as a penile enhancement procedure: Is bigger better? *Urol Ann.* 2012;4(3):181. doi:10.4103/0974-7796.102672
8. Alwaal A, McAninch JW, Harris CR, Breyer BN. Utilities of Split-Thickness Skin Grafting for Male Genital Reconstruction. *Urology.* 2015;86(4):835-839. doi:10.1016/j.urology.2015.07.005
9. Fakin R, Zimmermann S, Jindarak S, Lindenblatt N, Giovanoli P, Suwajo P. Reconstruction of penile shaft defects following silicone injection by bipediced anterior scrotal flap. *J Urol.* 2017;197(4):1166-1170.
10. Shamsodini A, Al-Ansari AA, Talib RA, Alkhafaji HM, Shokeir AA, Toth C. Complications of Penile Augmentation by Use of Nonmedical Industrial Silicone. *J Sex Med.* 2012;9(12):3279-3283. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02563.x
11. Spyriounis PK, Karmiris NI. Partial penile reconstruction following fat augmentation with anterolateral thigh perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2012;65(1):e15-e17. doi:10.1016/j.bjps.2011.07.025
12. Chasan PE. The history of injectable silicone fluids for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):2034-2040.
13. Prather CL, Jones DH. Liquid injectable silicone for soft tissue augmentation. *Dermatol Ther.* 2006;19(3):159-168.
14. Yacobi Y, Tsivian A, Grinberg R, Kessler O. Short-term results of incremental penile girth enhancement using liquid injectable silicone: Words of praise for a change. *Asian J Androl.* 2007;9(3):408-413. doi:10.1111/j.1745-7262.2007.00262.x
15. Bowling FL, Metcalfe SA, Wu S, Boulton AJM, Armstrong DG. Liquid silicone to mitigate plantar pedal pressure: A literature review. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(4):846-852. doi:10.1177/193229681000400412

Notes

1. Les images du patient sont uniquement enregistrées dans le dossier médical du patient. Nous avons obtenu son consentement à usage scientifique.
2. Les schémas chirurgicaux publiés font l'objet d'un copyright. Nous avons obtenu l'autorisation des auteurs pour publication scientifique.
3. Aucun des auteurs ne déclare avoir de conflits d'intérêt.

AFFILIATIONS

Service d'urologie, Clinique Saint-Jean, B-1000 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. WALTHER BROCHIER
Clinique Saint-Jean,
Service d'Urologie
Bd du Jardin Botanique 32
B-1000 Bruxelles
Belgique.
+32-2-2219953
urologie@clstjean.be

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques :** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Posologie et mode d'administration : Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie :** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique :** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Tremfya 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 sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ».

Contre-indications : Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables : Classe de système d'organes : **Fréquence :** Effet indésirable. Infections et infestations : Très fréquent. Infections des voies respiratoires supérieures. Fréquent. Gastro-entérite. Fréquent. Infections à Herpes simplex. Fréquent. Dermatophytoses. Affections du système immunitaire : Peu fréquent. Hypersensibilité. Peu fréquent. Anaphylaxie. Affections du système nerveux : Fréquent. Céphalée. Affections gastro-intestinales : Fréquent. Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent. Urticaire. Peu fréquent. Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent. Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent. Réactions au site d'injection. Description de certains effets indésirables : Gastro-entérite : Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe

traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Réactions au site d'injection : Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya.

Tremfya	PP incl. 6% TVA	BO	BIM
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.176,63	€ 12,10	€ 8,00
100 mg – 1 stylo prérempli			

Immunogénicité : L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fag-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001 : 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 : 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 : 2 stylos préremplis; EU/1/17/1234/004 : 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale.

DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE : 14/05/2020. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande. Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Janssen.

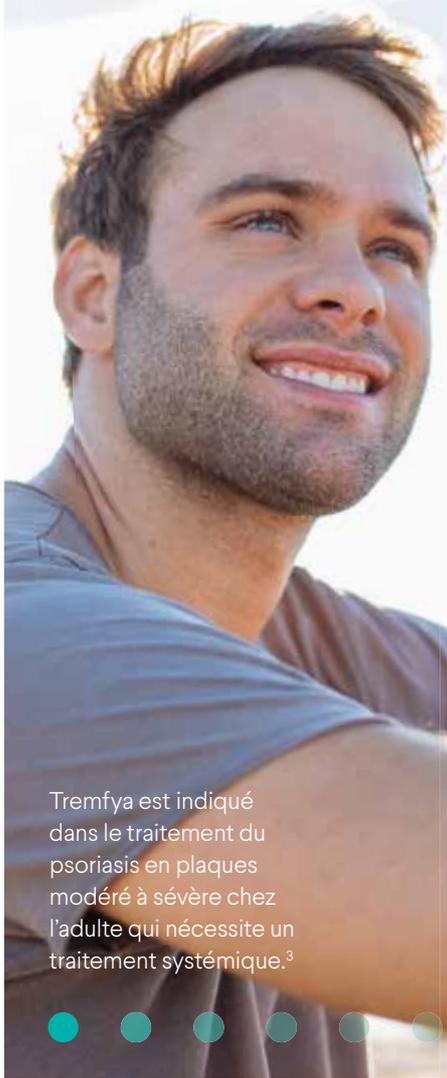
1. Blauvelt A et al, JAAD 2017; 76: 405-17. 2. Griffiths C.E.M. et al. Poster presentation Fall Clinical Dermatology 2019 3. RCP Tremfya. 4. Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

Téléphone: 0800 93 377 • E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium

LIFE CHANGES



You don't prescribe a treatment, you prescribe an open mind



Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.³



Complete and durable skin clearance¹

Plus de 50% des patients atteint et maintient un PASI 100, sur base de données sur 4 ans.²

One-Press
UN STYLO PRÉREMPLI
SIMPLE D'UTILISATION
POUR LES PATIENTS⁴



Tremfya
(guselkumab)

Anesthésie sans opiacés : intérêt pour les pays sub-sahariens ?

Ismaël Guibla¹, Jean-Paul Lechat², Ibrahim Alain Traore³

Anesthesia without opioids: May this be useful in Sub-Saharan countries?

The systematic use of opioids has made us lose sight of their significant adverse effects, including respiratory distress, hyperalgesia, as well as postoperative nausea and vomiting. Sub-Saharan African countries are currently facing the issue of post-interventional surveillance, with post-operative respiratory problems being rather common. Similarly, these countries experience difficulties in managing pain, nausea, and vomiting. At times, opioid ruptures may occur, which may lead to postponing surgical procedures, in a context where access to surgery is already a obstacle. The opioid-free anesthesia could be an interesting alternative for these countries, especially when using accessible drugs with simple protocols. Therefore, anesthesiologists from these countries should focus their interest on such anesthesia techniques, in the aim to better define their place in their daily practice and share their potential benefits in a limited-resource setting.

KEY WORDS

Opioid-free anesthesia, hyperalgesia, respiratory distress, resource-limited setting

L'usage systématique des opiacés a fait perdre de vue leurs effets secondaires notamment la détresse respiratoire, l'hyperalgésie, les nausées-vomissements postopératoires. Les pays africains au sud du Sahara sont confrontés au problème de surveillance post-interventionnelle alors que les problèmes respiratoires après une chirurgie sont fréquents. De plus, ils connaissent des difficultés dans la prise en charge de la douleur et des nausées-vomissements. Ils sont également confrontés à des ruptures de stock d'opiacés, responsables du report des interventions chirurgicales, dans un contexte où l'accès à la chirurgie relève d'un "parcours du combattant". L'anesthésie sans opiacés pourrait être une alternative intéressante, d'autant plus que les médicaments à utiliser sont accessibles avec des protocoles simples. Par conséquent, les anesthésistes de ces pays doivent s'intéresser à cette technique d'anesthésie, définir sa place dans leur pratique quotidienne et de partager ses avantages éventuels dans un contexte de ressources limitées.

INTRODUCTION

L'utilisation systématique des morphiniques en anesthésie a été remise en cause ces dernières années (1). Effet, l'usage des opiacés en peropératoire est associé à un risque élevé de complications respiratoires postopératoires (2). Ils induisent aussi une hyperalgésie de plus longue durée que l'analgésie (1). Or, l'hyperalgésie est intimement liée à l'intensité de la douleur postopératoire et augmente le risque de douleur chronique post-chirurgicale (3-6). Enfin, l'utilisation de fortes doses de morphiniques dans la période périopératoire a augmenté la morbi-mortalité associée à ce groupe de médicaments, longtemps utilisés pour la stabilité hémodynamique qu'ils procurent en peropératoire (7-9). De nos jours, grâce à une nouvelle pratique "l'opioid free anesthesia" (OFA), l'anesthésie sans opiacés est possible tout en assurant une bonne stabilité hémodynamique (8). L'OFA associe différents médicaments et/ou techniques permettant le blocage du système sympathique (9). La faisabilité de cette technique a été démontrée par différents auteurs et protocoles si bien qu'elle est de plus en plus utilisée en Europe, notamment en Belgique, où elle est devenue la technique de choix en chirurgie bariatrique (10).

L'objectif de cet article est de mettre en exergue les avantages possibles de l'utilisation de l'OFA en Afrique subsaharienne où les ressources humaines et matérielles sont déficitaires et la population pauvre.

PROBLÈMES POSÉS PAR LES OPIACÉS ET SOLUTIONS APPORTÉES PAR L'OFA

Les effets secondaires des opiacés utilisés en périopératoire tels que les nausées, les vomissements, l'iléus, les frissons, la constipation, la sédation, la rétention urinaire, la dépression respiratoire, la tolérance aiguë, l'hyperalgésie, ont fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années (8,11). En outre, l'utilisation peropératoire d'opiacés serait associée à un mauvais pronostic après chirurgie de certains cancers (12, 13). Ils sont responsables d'une augmentation de la durée d'hospitalisation, d'un taux élevé de réadmission et d'un surcoût important (14-17). De plus, la dépendance aux opioïdes est de plus en plus inquiétante. Aux USA, la "crise des opiacés" a fait autant de morts en 2015 que la guerre du Vietnam en quatre ans (18). La majorité de ces patients décédés, dont 10 à 50 % avaient subi une opération, souffraient de douleur chronique (18). La douleur chronique postopératoire est rarement évaluée en Afrique subsaharienne. Néanmoins, une étude menée dans un hôpital du Burkina a noté une incidence élevée de la douleur chronique après césarienne allant jusqu'à 38,9% à un an (19). Quant à la douleur postopératoire aiguë, son incidence était de 93,3% dans une série camerounaise en salle de surveillance post-interventionnelle (20). Peu évalués, les nausée-vomissements postopératoires (NVPO) et les frissons postopératoires dépassent 20% et sont sources d'inconfort pour les patients (21). Les NVPO compromettent la réhabilitation postopératoire précoce et leur prise en charge est un coût supplémentaire pour ces patients (16). L'OFA peut être une réponse à ces problèmes parce qu'elle réduit significativement la douleur postopératoire (1,22), les NVPO (23) et l'inconfort postopératoire (24). En outre, elle permet d'éviter l'hyperalgésie et la tolérance aiguë induite par les opiacés (5).

Dans ces contrées, les complications respiratoires périopératoires sont importantes notamment l'hypoventilation, avec une mortalité élevée (25). Or, il est établi que l'utilisation de fortes doses de morphiniques en peropératoire est responsable de dépression respiratoire postopératoire dont l'hypoventilation est l'une des manifestations (7). L'étude *African Surgical Outcomes Study* réalisée en 2016 a montré que, malgré un faible profil de risque pour les patients et de faibles taux de complications, les patients en Afrique étaient deux fois plus susceptibles de décéder après la chirurgie que la moyenne mondiale (26). L'OFA est associée à une diminution de la fréquence de désaturation

postopératoire comparativement à l'anesthésie avec opiacés (24). En somme, elle permet d'éviter les complications respiratoires (7) dues à l'utilisation peropératoire de morphiniques. Donc, l'OFA peut être un atout pour ces pays où l'absence de salle de surveillance post-interventionnelle et les difficultés de surveillance en hospitalisation après une chirurgie restent des préoccupations majeures. Elle permet aussi de ne pas suspendre les programmes opératoires dans les périodes de rupture de morphiniques, dans un contexte où la chirurgie est difficilement accessible. À titre d'exemple, en 2017, au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso, les programmes opératoires ont été suspendus plusieurs jours par mois et pendant plusieurs mois à cause de la rupture de stock des morphiniques. Cet hôpital est un des centres de référence du pays (Burkina Faso) et couvre une zone de près de cinq millions d'habitants. Au 1^{er} Juillet 2019, dans le même hôpital les morphiniques disponibles étaient le fentanyl sans restriction, le sufentanil avec restriction. Il n'a pas accès au rémifentanyl et à l'alfentanil. Cette situation est commune à tous les hôpitaux du pays car ces médicaments sont fournis par la seule et même centrale d'achat des médicaments du pays. En plus des avantages suscités, l'OFA pourrait être une option pour diminuer la charge de travail des agents de santé et le coût des soins postopératoires. Cette technique est facile, simple et se fait avec des médicaments disponibles dans ces pays à ressources limitées.

La lidocaïne 2% en intraveineux utilisée en bolus associée éventuellement à une administration continue diminue la douleur postopératoire et permet une épargne morphinique (27-29). Elle atténue la réaction hémodynamique et supprime le réflexe de toux après intubation (30,31).

Les α -2-agonistes, notamment la clonidine, diminuent la consommation des hypnotiques intraveineux et des halogénés tout en procurant une stabilité hémodynamique (32). La clonidine prévient les frissons postopératoires, réduit l'intensité de la douleur postopératoire, diminue la consommation de morphine et l'incidence des NVPO ainsi que l'agitation au réveil (33). Utilisée en prémédication, elle donne une anxiolyse et une sédation de bonne qualité sans avoir le risque de dépression respiratoire des benzodiazépines (33). Malgré un taux élevé de bradycardie et d'hypotension, il n'est pas rapporté une majoration des complications cardiaques et rénales avec ce médicament (32-34). La dexmédétomidine a une demi-vie plus courte et une affinité α -2 plus élevée que la clonidine mais n'est pas disponible et accessible dans les pays subsahariens (33). De plus, la clonidine est très peu coûteuse (autour de 500 FCFA au Burkina).

La kétamine est un antihyperalgésique (blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartique du glutamate), analgésique et antialloodyne à des

doses infrahypnotiques (35,36). Les concentrations analgésiques sont dix fois plus faibles que celles procurant la narcose, les concentrations antihyperalgésiques encore dix fois plus faibles (35). Toutes les études concluent à la sécurité de l'utilisation périopératoire de la kétamine (35).

Le sulfate de magnésium est un antihyperalgésique par blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartique du glutamate (37). Il permet une épargne morphinique, plus marquée lorsqu'il est associé à la kétamine et, ils participent tous les deux à la stabilité hémodynamique (23,38). Il diminue le besoin périopératoire des curares et prolonge aussi leurs durées d'actions (39). En effet, le sulfate de magnésium bloque la libération de l'acétylcholine (37).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent l'épargne morphinique la plus intéressante de tous les antalgiques non morphiniques se traduisant par une diminution des NVPO, de la durée de l'iléus postopératoire et une amélioration des scores de douleur (40).

Les corticoïdes diminuent significativement les douleurs au repos et à la mobilisation ainsi que les NVPO (41). Bien que la dexaméthasone soit le médicament le plus utilisé, certains auteurs ont aussi montré l'efficacité et l'innocuité du méthylprednisolone (42,43), plus disponible dans nos pays. Les études n'ont rapporté aucun risque infectieux ni hémorragique lié à leur utilisation (44). Les β -bloquants ont été très peu utilisés dans les différents protocoles OFA. De plus, ils sont très peu disponibles en administration intraveineuse dans les blocs opératoires de ces pays.

Le principe de l'OFA est d'associer ces différents médicaments pour une bonne efficacité en ce qui concerne l'épargne morphinique, la réduction des NVPO tout en assurant une bonne stabilité hémodynamique : c'est le concept d'anesthésie multimodale.

QUELS PROTOCOLES ?

Plusieurs protocoles ont été utilisés dans les études (8,10, 24, 43, 45-47). Trois d'entre eux ont été résumés dans le tableau 1. Nous proposons un protocole facile et simple, tenant compte des médicaments disponibles dans nos contrées africaines. Les doses sont calculées en fonction du poids idéal.

À l'induction, on peut administrer la lidocaïne 1-1,5 mg/kg en intraveineuse directe, la clonidine 2-4 μ g/kg (idéalement 20-30 min en intraveineuse lente avant l'induction) associés aux hypnotiques et aux curares aux doses usuelles. Avant l'incision, on peut administrer la kétamine 0,5 mg/kg en intraveineuse directe, le sulfate de magnésium 40 mg/kg en intraveineuse lente, le diclofenac 150 mg ou du

kétorolac 0,5 mg/kg en intraveineuse directe ainsi que des corticoïdes comme le méthylprednisolone à la dose comprise entre 40 mg et 120 mg ou la dexaméthasone entre 5 et 10 mg surtout chez les patients à risque de NVPO. L'entretien de l'anesthésie se fera de façon classique tout en gardant à l'esprit que la clonidine diminue la consommation des hypnotiques intraveineux et des halogénés (32). Dans les chirurgies majeures on peut administrer de la lidocaïne 1-3 mg/kg/H et/ou du magnésium 5-15 mg/kg/H tout au long de la chirurgie (8). L'analgésie postopératoire sera débutée avant le réveil avec du paracétamol 1g ou 2g (48) associé à d'autres antalgiques avec lesquels il a une synergie d'action tels que le néfopam 20 mg (49, 50), le tramadol 2mg/kg. Elle sera poursuivie avec les mêmes molécules aux doses normales associées systématiquement aux AINS sauf contre-indications. La kétamine à la dose antihyperalgésique de 60-120 μ g/kg/H (75-150 mg par 24H pour les plus de 50 kg) pendant les 48 premières heures postopératoires a un intérêt dans les chirurgies majeures sans effets psychomimétiques (36). De fait, l'analgésie postopératoire doit être multimodale même dans les chirurgies dites mineures où la douleur postopératoire est sous-estimée (51).

Aucun de ces médicaments n'est indispensable à la pratique de ce type d'anesthésie. Cependant, l'association de plusieurs d'entre eux est nécessaire. En plus, un bloc nerveux ou une infiltration sera fait chaque fois que les conditions le permettent.

CONTRE-INDICATIONS ET LIMITES DE L'OFA

Vu le risque de bradycardie et d'hypotension artérielle, il faut disposer des vasopresseurs (éphédrine, néosynéphrine) et de l'atropine qui sont normalement disponibles dans tous les blocs opératoires. Dans l'état actuel des connaissances, l'OFA doit être évitée dans les situations suivantes : les instabilités hémodynamiques préopératoires, les dysautonomies neurovégétatives, les blocs auriculo-ventriculaires, les polytraumatismes, les coronaropathies instables (8).

Bien que la taille des échantillons de la plupart des études sur l'OFA soit faible et qu'elles ont inclus le plus souvent des sujets obèses, il faut se rendre compte de la diversité géographique de celles-ci et de la concordance des principaux résultats. Il s'agit de son innocuité, de l'épargne morphinique, de la diminution des scores de douleur et des NVPO. Par ailleurs, à l'instar des pays développés, l'obésité est de plus en plus fréquente dans les pays en voie de développement (52, 53). L'implémentation de l'OFA dans les pays subsahariens passera nécessairement par un accompagnement du personnel anesthésique afin de vaincre les craintes, les croyances non fondées et les habitudes.

TABLEAU 1. Quelques protocoles OFA

Etudes	Avant induction	Induction	Avant incision	Entretien	Complications
Mullier <i>et al.</i> 2016 en Belgique (45) chirurgie:By pass gastrique	Dexmédétomidine 20 µg puis ml/H IV; Sérum physiologique 1000 ml + 1 g Procaïne + 150 mg Clonidine + 5 gr Magnésium sulphate à 100 ml/H	Lidocaïne 1,5 mg/kg IV Propofol 2,5 mg/kg IV Rocuronium 1mg/kg IV Magnésium chlorure 2,5 g en IVL	Dexmédétomidine 20 µg IV; Dexaméthasone 10 mg Kétamine 25 mg; Droperidol 1,25 mg; Diclofenac 150 mg IVL Céfazoline 2 gr	Inhalation at 0,8 – 1 MAC; Procaïne IV à 100 ml/h	Plus d'hypotension sans conséquence notable par rapport au groupe témoin
James MF <i>et al.</i> 2003 au Canada (43) chirurgie:By pass gastrique	Clonidine 300–500 µg IVL (en une heure) commencée quelques minutes avant induction et poursuivi après	Lidocaïne 100 mg bolus induction	méthylprednisolone, 60 mg kétorolac 30 mg	Sevoflurane avec BIS compris entre 40-60 kétamine 0,17 mg/kg/H avec dose maximale de 1 mg/kg avec sérum physiologique magnésium sulfate 80 mg/kg en IVL dans sérum physiologique durant toute la chirurgie lidocaïne :4 mg/min la 1ère heure, 3 mg/min la 2ème et 2 mg/min les heures suivantes	Néant comparativement au groupe témoin
Bakan <i>et al.</i> 2015 en Turquie (46) chirurgie: cholecystectomie laparoscopique	Midazolam 0.03 mg/kg Dexmédétomidine 0.6 µg/kg	Dexmédétomidine 0.3 µg/kg Lidocaïne 1.5 mg/kg Propofol 1.5 mg/kg Vecuronium 0.1 mg/kg	Dexamethasone 8 mg IV dexketoprophen trometamol 50 mg IV	Lidocaïne 2 mg/kg/H Propofol 3-12 mg/kg/H avec BIS en dessous de 50 et PAM +/-20 % de la PAM de base <u>Avant fermeture</u> Infiltration de 15-20 mL de bupivacaïne 0.5% adrénaliné 1/80.000	Incidence plus élevée d'hypertension artérielle (traitée avec la nitroglycérine) en peropérateur comparativement au groupe témoin

IV:intraveineuse directe, IVL:intraveineuse lente, BIS:index bispectral, PAM:Pression artérielle moyenne, MAC:Concentration minimale alvéolaire

CONCLUSION

L'OFA est une pratique d'anesthésie qu'il faut apprendre (8). Globalement, elle réduit l'incidence des complications postopératoires non chirurgicales ainsi que la durée d'hospitalisation (23,45). Pour les populations pauvres, sans assurance maladie ni de mutuelles, offrir des soins de qualité à moindre coût doit être l'objectif principal de toute démarche de soins. Les anesthésistes de l'Afrique subsaharienne

doivent donc, entreprendre des études pour évaluer le bénéfice et la place de l'OFA dans leur contexte de travail. La littérature montre qu'il n'est pas nécessaire d'administrer des opiacés pour toute anesthésie générale. Lorsqu'ils sont nécessaires, une évaluation critique des doses de morphiniques doit être faite pour chaque patient.

RÉFÉRENCES

1. De Kock M. L'anesthésie sans opiacés : anecdote ou nécessité ? *Douleur analg.* 2014; 27:145-148.
2. Taylor S, Orlando CK, Ilene S, Robert AK. Postoperative day one: a high risk period for respiratory events ; *Am J Surg.* 2005; 190: 752-756.
3. Harkouk H, Fletcher D. Une mise au point sur l'hyperalgésie adultes-enfants. Quand, comment et pourquoi la traiter ? *Anesth Reanim.* 2018; 219-226.
4. Philippe R, Gérard J, Guy S. La tolérance aiguë aux opiacés : ses implications cliniques en anesthésie. *Le Praticien en anesthésie réanimation.* 2008; 12: 4-9.
5. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiol.* 2017; 31: 487-498.
6. Beloeila H, Sulpicib L. Peri-operative pain and its consequences *Journal of Visceral Surgery.* 2016; 153: S15-S18.
7. Nagappa M *et al.* Opioids, respiratory depression, and sleep-disordered breathing. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiol.* 2017; 31: 469-485.
8. Mulier JP. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? *Rev Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017 Oct;64(8):427-430. doi: 10.1016/j.redar.2017.03.004.
9. Beloeil H. Anesthésie sans opiacés. *Anesth Reanim.* 2018;00:000.
10. Mauer mann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiol.* 2017; 31(4): 533-545.
11. Paola S, Silvia F, Alberto EP. Non-Analgesic Effects of Opioids: Mechanisms and Potential Clinical Relevance of Opioid-Induced Immunodepression. *Curr Pharmaceutical Design.* 2012; 18: 6034-6042.
12. Cara C, Donal JB. Opioids and tumor metastasis: does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Curr Opin Anesthesiol.* 2016; 29: 000-000.
13. Jason WB, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol.* 2017;175(14):2726-2736.
14. Sandra LKG, Ellen CR, Pamela LS, Mitchell SB, Joseph FD. The Cost of Opioid-Related Adverse Drug Events. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; 28:282-293.
15. Shahid S *et al.* Association of Opioid-Related Adverse Drug Events with Clinical and Cost Outcomes Among Surgical Patients in a Large Integrated Health Care Delivery System. *JAMA Surg.* 2018; 153(8):757.
16. Nicholson BD. Economic and clinical burden of opioid-induced nausea and vomiting. *Postgraduate Medicine.* 2016; 129(1): 111-117.
17. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, Scranton R, Pepin J, Ramamoorthy S. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4): 677-686.
18. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Current Pain and Headache Reports.* 2018; 22(3):16.
19. Bonkougou P *et al.* Incidence, caractéristiques et facteurs de risque des douleurs chroniques postcésariennes à l'hôpital Yalgado Ouédraogo au Burkina Faso. *Douleur analg.* 2017; 30: 108-116.
20. Atangana R *et al.* Prise en charge de la douleur post-opératoire immédiate en salle de soins post interventionnels. *Clinics in Mother and Child Health.* 2006; 3(1): 473-476.
21. Gebremedhn EG, Wubie BC, Wubet DA, Flatie TD. Patient satisfaction with anaesthesia services and associated factors at the University of Gondar Hospital 2013: a cross-sectional study. *BMC Research notes.* 2015;8(1): 377.
22. David S, Abdullah A, Prachiti D, Devanand M, Enrico MC. Opioid-free Anesthesia Results in Reduced Post-operative Opioid Consumption. *J Clin Anesth Pain Med.* 2017; 1(2) :005
23. Basha I. "A Systematic Analysis On Opioid-Free General Anesthesia Versus Opioid-Based General Anesthesia For Bariatric Surgery". *Nurse Anesthesia Capstones.* 2017; 9.
24. Mulier JP, Ruben W, Bruno D, De Kock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med.* 2018; 2(1): 015.
25. Ouro-Bang'na Maman AF *et al.* Morbidité-mortalité périopératoire dans un pays en développement : expérience du CHU de Lomé au Togo. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2008; 27: 1030-1033.
26. Bruce MB, Thandinkosi EM, Hyla-Louise K, Dolly MM, Farai M, Apollo B *et al.* The African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *Lancet.* 2018; 391(10130): 1589-1598.
27. Jusset TG, Javier TL, Juan José E, Angel VA, Tiburcio VG. Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids. *Farm Hosp.* 2016; 40(1): 44-51.
28. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K *et al.* Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 7.
29. Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiol.* 2017; 31(4): 513-521.
30. Mounir N *et al.* Cardiovascular reactions to laryngoscopie and tracheal intubation after small and large intravenous doses of lidocaine. *Canad Anesth Soc. J.* 1977; 24(1).
31. Tam *et al.* Intravenous Lidocaine: Optimal Time of Injection before Tracheal Intubation. *Anesth Analg.* 1987; 66:1036-8.
32. Miguel CSM, De Kock M, Patrice F. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2017; 38 :140-153.
33. Mavropoulos G, MinGuet G, Brichant JF. Intérêt des agonistes alpha-2 adrénergiques en anesthésie-réanimation. *Rev Med Liège.* 2014; 69(2): 97-101.
34. Peter HT. Chair Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31: 505-512.
35. Georges M. Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique. Conférence d'essentiel SFAR: kétamine. 2015.
36. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017; 49: 1-9.

37. Herroeder et al. Magnesium-Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiol.* 2011; 114: 971-93.
38. Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful to stabilize hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(4): 523-531.
39. Na HS, Lee JH, Hwang JY, Ryu JH, Han SH, Jeon YT. Do Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. *Br J Anaesthesia.* 2010; 104 (3): 344-50.
40. Beloeil H. Les AINS en périopératoire. Conférence d'Actualisation Sfar. 2015.
41. Yang Q et al. Preoperative intravenous glucocorticoids can decrease acute pain and postoperative nausea and vomiting after total hip arthroplasty A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96:47.
42. Luis R et al. Methylprednisolone Reduces Pain, Emesis, and Fatigue After Breast Augmentation Surgery: A Single-Dose, Randomized, Parallel-Group Study with Methylprednisolone 125 mg, Parecoxib 40 mg, and Placebo. *Anesth Analg.* 2006;102: 418-25.
43. James MF et al. Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery. *Can J Anesth.* 2003; 50(4): 336-341.
44. Li X, Xu G, Xie W, Shengshan M. The efficacy and safety of dexamethasone for pain management after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 53: 65-71.
45. Mulier J, Dillemans B, Van Lancker P. Opioid free (OFA) versus opioid (OA) and low opioid anesthesia (LOA) for the laparoscopic gastric bypass surgery. Immediate postoperative morbidity and mortality in a single center study on 5061 consecutive patients from March 2011 till June 2015. *Eur J Anesthesiol.* 2016; 33(S54): 90.
46. Bakanet al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015;65(3):191-199.
47. Parsa et al. Bilateral Breast Reduction Without Opioid Analgesics: A Comparative Study. *Aesthetic Surg J.* 2017; 37(8): 892-899.
48. Gitte I et al. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain.* 2006; 10: 371-377.
49. Philippe G, Betty N, Yannick P, Marie-Claude C, Marc V. Systematic evaluation of the nefopam-paracetamol combination in rodent models of antinociception. *Clin Exper Pharmacol Physiol.* 2011; 38: 170-178.
50. Van Elstraete AC, Sitbon P. Median Effective Dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain. *Minerva Anesthesiologica.* 2013;79:1-2.
51. ans J. Pain Intensity on the First Day after Surgery. *Anesthesiol.* 2013; 118:934-44.
52. Dramane G, Ahyi V, Akpona S. L'obésité dans les pays en développement : causes et implications au Bénin. *MMM* . 2017 ; 11(7): 657-663.
53. Ndiaye MF. Obésité en Afrique : définitions et épidémiologie. *J Afr Hepato Gastroenterol.* 2007; 1: 71-75.

AFFILIATIONS

1. Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), résident en anesthésie.
2. Grand Hôpital de Charleroi (Belgique), médecin anesthésiste.
3. Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), médecin anesthésiste-réanimateur.

CORRESPONDANCE

DR ISMAËL GUIBLA

Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

Service d'Anesthésie

isma_guiib@yahoo.fr

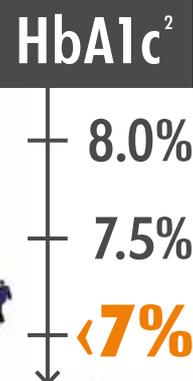


Jusqu'à **2cp**
au petit-déjeuner¹

UNI DIAMICRON[®] 60mg

La force de l'expérience

pour les diabétiques de type 2



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

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION - Posologie :** la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour, (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La séabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonyluréé à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonylurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP), **MISES EN GARDE* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonylurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole, déconseillé : phénylbutazone, alcool ; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé : danazol ; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, gluco-corticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbuthaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluorquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant : (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE* :** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiantes, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, apathie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiantes montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Eruptions cutané-muqueuses : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas de apparition d'un icteré cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiantes, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et icteré) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas on conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES 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 - B-1000 Bruxelles Madoou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. SURDOSAGE* : les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonylurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 02/2020 *Pour une information complète se référer au RCP. **BF DI NA 02 20. DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 10/04/2020.





DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

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

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be

LA COMBINAISON rosuvastatine/ézétimibe

Étonnamment PUISSANT !

- L'efficacité est optimisée grâce à la double inhibition¹
- Les valeurs cibles de LDL-C* atteintes beaucoup plus souvent^{2-3**}
- Un impact nettement plus important sur la réduction du LDL-C que chaque molécule utilisée en monothérapie^{4,5}
- La facilité d'une combinaison à dose fixe : **1 SEUL comprimé/jour**
- Une bonne tolérance^{3,6}



MYROSOR®
Rosuvastatine/ézétimibe



* Définies dans l'étude CEPHEUS (=Enquêtes transversales multicentriques centralisées à l'échelle régionale menées dans 29 pays et dans 5 régions) comme étant <70mg/dL chez les patients à très haut risque et <100mg/dL chez les patients à haut risque.

** De manière indirecte, il peut être observé que les cibles de LDL-C sont plus souvent atteintes chez des patients traités avec une combinaison thérapeutique (3) en comparaison avec les observations faites dans la réalité (2).

www.viatris.com/fr-be - info.be@viatris.com

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Myrosor® : Mylan EPD SRL

DENOMINATION DU MEDICAMENT Myrosor 10 mg / 10 mg comprimés pelliculés Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,1 mm, portant la mention «AL» en relief sur une face. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,6 mm, lisse sur les deux faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie Myrosor est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés. **Posologie et mode d'administration** Posologie Le patient doit être sous régime hypolipidémiant adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Myrosor. Myrosor peut être administré dans l'intervalle posologique compris entre 10/10 mg et 20/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé par jour du dosage sélectionné, avec ou sans nourriture. Myrosor ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. Le traitement doit être adapté sur une base individuelle en fonction des taux lipidiques cibles, de l'objectif recommandé du traitement et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être réalisé après 4 semaines si nécessaire. Myrosor 10 mg/10 mg ne convient pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine. Myrosor doit être pris soit > 2 heures avant, soit > 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données sont actuellement disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Utilisation chez les patients âgés** Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par Myrosor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9). Myrosor est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active. **Origine ethnique** Une exposition systématique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques. Chez les patients d'ascendance asiatique, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Polymorphismes génétiques** Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus, pouvant donner lieu à une exposition accrue à la rosuvastatine. Chez les patients connus pour être porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible. **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie** Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, la dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Traitement concomitant** La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est accru en cas d'administration concomitante de Myrosor et de certains médicaments susceptibles d'accroître les taux plasmatiques de rosuvastatine sous l'effet des interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris des associations composées de ritonavir et d'atazanavir, de lopinavir et/ou de tipranavir). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments seront envisagés et, si nécessaire, un arrêt temporaire de Myrosor sera envisagé. Dans les cas où une association de ces médicaments avec Myrosor s'avère inévitable, il convient d'examiner soigneusement les risques et bénéfices liés au traitement combiné ainsi que les ajustements posologiques de rosuvastatine. **Mode d'administration** Voie orale. Myrosor doit être pris une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier avec un verre d'eau. **Contre-indications** Myrosor est contre-indiqué: -chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l'un des excipients. -chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées. -chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), chez les patients atteints de myopathie. -chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement d'intensité légère et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études pour cause d'effets indésirables. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables observés était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable pour l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1200 patients ont pris l'association composée de rosuvastatine et d'ézétimibe dans le cadre d'études cliniques. Comme mentionné dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement combiné par rosuvastatine-ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont les élévations des transaminases hépatiques, les troubles gastro-intestinaux et les douleurs musculaires. Il s'agit là d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, on ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe. Liste des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: Fréquent (≥ 1/100, 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes MedDRA: Fréquent/Peu fréquent/Rare/Très rare/Fréquence indéterminée** Affections hématologiques et du système lymphatique -Rare: thrombocytopénie¹. Fréquence indéterminée: thrombocytopénie². Affections du système immunitaire -Rare: réactions d'hypersensibilité, dont angio-œdème². Fréquence indéterminée: hypersensibilité (incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème)². Affections endocriniennes -Fréquent: diabète sucré². Troubles du métabolisme et de la nutrition -Peu fréquent: diminution de l'appétit¹. Affections psychiatriques -Fréquence indéterminée: dépression^{2,5}. Affections du système nerveux -Fréquent: céphalées^{2,4}, étourdissements². Peu fréquent: parosésie⁴. Très rare: polyneuropathie², perte de mémoire². Fréquence indéterminée: neuropathie périphérique², troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)², étourdissements, parosésie². Affections vasculaires -Peu fréquent: bouffées de chaleur²; hypertension¹. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales -Peu fréquent: toux². Affections gastro-intestinales -Fréquent: constipation², nausées², douleurs abdominales^{2,3} diarrhée² flatulence -Peu fréquent: dyspepsie², reflux gastro-œsophagien², nausées², sécheresse buccale²; gastrique -Rare: pancréatite². Fréquence indéterminée: diarrhée² pancréatite²; constipation². Affections hépatobiliaires -Rare: élévation des transaminases hépatiques². Très rare: icteré², hépatite². Fréquence indéterminée: hépatite², lithase biliaire⁵, cholécystite². Affections de la peau et du tissu sous-cutané -Peu fréquent: prurit⁴, éruption cutanée^{2,4}, urticaire^{2,4}. Fréquence indéterminée: syndrome de Stevens-Johnson², érythème polymorphe². Affections musculo-squelettiques et systémiques -Fréquent myalgie^{2,4}. Peu fréquent arthralgie²; spasmes musculaires²; douleur cervicale²; dorsalgies²; faiblesse musculo-squelettique²; douleur dans les extrémités^{2,4}. Rare: myopathie (y compris myosite)^{2,3}, rhabdomyolyse², syndrome lupoïde, rupture musculaire -Très rare: arthralgie². Fréquence indéterminée: myopathie nécrótante auto-immune², troubles tendineux, parfois compliqués par une rupture², arthralgie², myalgie², myopathie/rhabdomyolyse². Affections du rein et des voies urinaires -Très rare: hématurie². Affections des organes de reproduction et du sein -Très rare: gynécomastie². Troubles généraux et anomalies au site d'administration -Fréquent asthénie², fatigue². Peu fréquent douleur thoracique², douleur², asthénie²; œdème périphérique². Fréquence indéterminée: œdème², asthénie². Investigations -Fréquent: élévation des ALAT et/ou des ASAT². Peu fréquent: élévation des ALAT et/ou des ASAT²; élévation des taux sanguins de CK²; élévation de la gamma-glutamyl-transférase²; résultats anormaux des tests de la fonction hépatique². La fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) -pour la rosuvastatine². Profil d'effets indésirables de la rosuvastatine basé sur des données émanant d'études cliniques et reposant sur une vaste expérience postérieure à la mise sur le marché.³ Ezétimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe (N=2396), selon une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1159). Ezétimibe administré en association avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe administré en association avec une statine (N=11306), selon une incidence supérieure à celle observée avec la statine administrée seule (N=9361)³. Autres effets indésirables de l'ézétimibe, rapportés après la mise sur le marché. Étant donné que ces événements indésirables ont été identifiés sur la base de notifications spontanées, leurs véritables fréquences ne sont pas connues et ne peuvent être exprimées. Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament a tendance à dépendre de la dose. **Effets rénaux:** Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau ++++ ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients, ainsi que chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification de « absence ou traces » à +++ a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine, mais les études cliniques montrent que son incidence est faible. **Effets sur les muscles squelettiques:** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu, chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5x LSN), le traitement sera interrompu. **Effets hépatiques:** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a observé une augmentation des transaminases liée à la dose chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine; la majorité de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. **Les effets indésirables suivants ont été notifiés sous certaines statines:** Dysfonction sexuelle. Cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme. Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sévères et d'événements hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose de rosuvastatine de 40 mg. **Valeurs biologiques** Au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, successives) a été similaire avec l'ézétimibe 10 mg et le placebo (0,3 %). Dans les études cliniques d'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ezétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques, des taux de CK > 10 x LSN ont été observés chez 4 des 1 674 patients sous ezétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %); ainsi que chez 1 des 917 patients sous ezétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. **Rosuvastatine.** Dans une étude clinique menée chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de créatine kinase > 10 x LNS et la survenue symptomatique musculaire suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les adultes. **Ezétimibe.** Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n=138), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 1,1 % des patients (1 patient) dans le groupe ezétimibe, contre 0 % des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ezétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B - 1060 Bruxelles. Site internet: www.afms.be; e-mail: givers@afms.be; afms@afms.be; givers@afms.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MYLAN EPD BV/SRL, Terhulpsbeeweg 6A, B-1560 Heelstraat. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: BE536257. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: BE536266. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 11.10.2018 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 07/2019. **Délivrance: médicament soumis à prescription médicale.**

1. SKP Myrosor® - 2. Chang CE, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized Pan-Regional surveys on the undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). J Atheroscler Thromb 2016;23:567-587 - 3. Ballantyne CM, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 or 80 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized Study. Atherosclerosis 2014;232(1):86-93 - 4. Kosoglou J, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin 2004;20(8):1185-1195 - 5. Kater ALA, et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. Diabetol Metab Syndr 2010;2:34 - 6. Bays HE, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108(4):523-530

Saxenda®

liraglutide injection

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



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

Inscription des patients sur www.liva-start.com/fr



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



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

Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications** : Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. **Schéma d'augmentation de la dose** :

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

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

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

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

Système national de déclaration des effets indésirables :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr
ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etalu.

changing obesity™

BE20SX00006 - MAR 2020

