SEPTEMBRE 2022

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

Louvain Médical

17e CONGRÈS UCLOUVAIN D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE

EMÉRITAT DU PROFESSEUR DOMINIQUE MAITER

Organisateurs

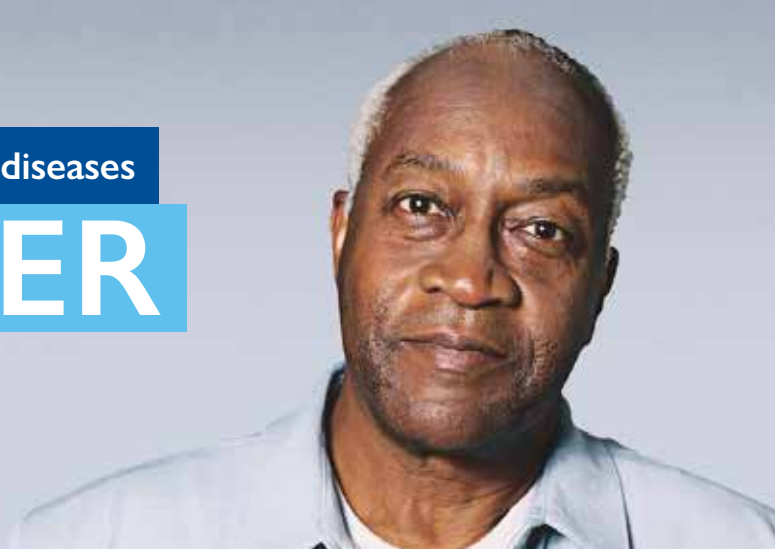
Orsalia Alexopoulou, Vanessa Preumont, Jean-Paul Thissen

Revue mensuelle - 2022 - volume 141

07

Let's make lack of awareness around rare diseases

EVEN RARER



HRA Pharma Rare Diseases, an affiliate of HRA Pharma

Since 2004 our team have been passionate about finding solutions that improve the lives of patients with rare and ultra-rare endocrine disorders such as Cushing's syndrome and adrenal cortical carcinoma (ACC), as well as for the wider community who care for and support them.

In July 2019 HRA Pharma Rare Diseases was founded in order to tackle the unmet needs and address the strategic, operational and environmental challenges that are specific to rare and ultra-rare diseases.

Specialists

Striving to facilitate timely diagnosis, support clinical studies, broaden global access to much needed standard treatments and improve outcomes and experiences.

Patients

Creating meaningful connections with the patient community, through our support of a variety of patient groups to champion the patient voice and jointly find solutions to help improve their quality of life.

Global presence

HRA Pharma Rare Diseases currently provides medicines across the globe. Our team of dynamic, devoted and experienced people utilise our extended network of affiliates and partners to enable us to provide the best possible coverage.

We continue to expand in order to provide access to important treatments to all possible patients around the world.

TOGETHER WE WILL ENSURE THAT NO PATIENT IS LEFT BEHIND

HRA Pharma Rare Diseases

DEVOTED TO THE RARE

www.hra-pharma-rare-diseases.com

200 avenue de Paris, 92320 Châtillon - France

BE SEPT 2022

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. LACHAPELLE, A. SIMONART †, M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ M. BAECK, O.S. DESCAMPS, C. HERMANS, Fr. HOUSSIAU, C. MINGUET, J. MORELLE, A. PASQUET, J.M. MALOTEAUX, 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 1re et 2e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

REGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

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

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

COUVERTURE

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2022

17e Congrès UCLouvain d'Endocrino-Diabétologie

Eméritat du Professeur Dominique Maiter

SESSION D'ENDOCRINOLOGIE

Acromégalie : état de l'art en 2022
Philippe Chanson 355

Pièges de l'imagerie hypophysaire (présents et à venir…)
Thierry Duprez 357

Les pièges de la biologie hypophysaire
Damien Gruson 362

SESSION DE DIABÉTOLOGIE

New indications of SGLT2-inhibitors
Michel Jadoul 365

F. Banting et Ch. Best sont-ils vraiment les « découvreurs » de l'insuline il y a 100 ans ? Synthèse d'une relecture de l'histoire
Martin Buysschaert, Alberto de Leiva-Hidalgo 369

La chirurgie bariatrique : la guérison du diabète sucré de type 2 ?
Jean-Paul Thissen 375

Islet transplantation: cell therapy for type 1 diabetes
Antoine Buemi 382

GlucoMen® Day CGM

Aussi accessible aux patients TYPE 2*

1 résultat par minute sans piquer ou scanner

Système de mesure en continu du glucose en temps réel

- 1 résultat/minute directement sur votre smartphone
- 14 jours d'utilisation
- insertion sans aiguille
- respectueux de l'environnement
- partage des données en temps réel sur le cloud
- connexion à Fitbit (smartwatch)

*** Les patients type 2 du groupe B en convention peuvent désormais recevoir le GlucoMen Day CGM à un prix abordable. Demandez plus d'information dans votre convention diabète.**

www.glucomenday.com

A.MENARINI diagnostics

TC Fr 09.2022.V3.0521

RÉSUMÉS DES ARTICLES

SEPTEMBRE 2022

Pièges de l'imagerie hypophysaire (présents et à venir…)

Thierry Duprez

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 357-361

Après un bref rappel historique de l'imagerie diagnostique pituitaire et de la sémiologie de base en IRM, les pièges qui jalonnent l'imagerie pituitaire au quotidien sont évoqués et illustrés. Le risque de faux positifs à vouloir être trop performant dans la détection des micro-lésions, et celui de méconnaître la complexité du diagnostic différentiel des macro-lésions sont majeurs. Les progrès de la technologie ont généré deux pistes récentes d'amélioration : l'IRM corps entier 7 Teslas (7T) et surtout le deep-learning (DL) dont les promesses sont discutées sur base des premières données de la littérature.

Les pièges de la biologie hypophysaire

Damien Gruson

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 362-364

Le bilan biologique hypophysaire a pour objectif de détecter un excès ou un déficit de production d'hormone. Les méthodes de dosage des différents tests de ce bilan ont fortement évolué au cours des dernières années tant par l'automatisation des immunodosages que par le mise au point de méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La relation clinico-biologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation et l'optimisation des dosages mais aussi dans l'aide à l'interprétation des résultats.

New indications of SGLT2-inhibitors

Michel Jadoul

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 365-368

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) are dramatically changing the management of heart failure and, especially, chronic kidney disease. Indeed, this class of drugs, which was initially developed to improve glycemia control in Type 2 diabetics, is now widely recommended by global/ international guidelines as part of the standard care for both diabetics and non-diabetics presenting with heart failure and/or albuminuric chronic kidney disease. Indeed, large outcome trials have conclusively demonstrated their efficacy and safety, with some undesirable effects that are easily manageable in clinical practice, such as mycotic genital infection. The key challenge for the coming years is to ensure that the broad population of patients susceptible to benefit from SGLT2-i is actually treated by these drugs. In the near future, additional trials may further enlarge the population targeted by this drug class.

RÉSUMÉS DES ARTICLES

SEPTEMBRE 2022

F. Banting et Ch. Best sont-ils vraiment les « découvreurs » de l'insuline il y a 100 ans ? Synthèse d'une relecture de l'histoire

Martin Buysschaert, Alberto de Leiva-Hidalgo

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 369-374

L'objectif de l'article est de revisiter l'histoire de la découverte de l'insuline, attribuée « officiellement » à F.G. Banting et Ch. Best. La première administration de leur extrait pancréatique chez l'homme fut effectuée en janvier 1922 à Toronto. En réalité, l'histoire n'a sacralisé que ces deux noms, alors que d'autres, au Canada et en Europe, ont aussi contribué de manière déterminante à cette découverte. Dans ce contexte, nous souhaitons démêler les écheveaux en décrivant le rôle essentiel et l'impact majeur d'autres chercheurs au Canada (J. Macleod et J.B. Collip) et en Europe (M. Gley en France, G. Zuelzer en Allemagne et N. Paulescu en France et en Roumanie). L'article veut ainsi « rendre à César ce qui appartient à César ».

La chirurgie bariatrique : la guérison du diabète sucré de type 2 ?

Jean-Paul Thissen

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 375-381

La chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique s'est fortement développée au cours des dernières années. Comme l'obésité joue un rôle-clé dans la physiopathologie du diabète sucré de type 2, il n'est guère étonnant que la chirurgie bariatrique, qui induit une perte de poids impressionnante, améliore de façon spectaculaire le diabète sucré. Le fait que bon nombre de patients diabétiques demeurent mal contrôlés malgré les progrès récents de la pharmacothérapie suscite clairement l'intérêt pour cette approche chirurgicale du traitement du diabète sucré. Cette revue à pour but de résumer la place de la chirurgie bariatrique dans l'arsenal thérapeutique du diabète sucré de type 2.

Islet transplantation: cell therapy for type 1 diabetes

Antoine Buemi

Louvain Med 2022 septembre; 141 : 382-385

Islet transplantation holds great promise for the treatment of type 1 diabetes (T1DM), as it offers the potential to restore euglycaemia in a reliable manner, protects against hypoglycaemia and glycaemic lability in a way that exogenous insulin administration has thus far been unable to achieve, and is associated with far fewer risks than whole-pancreas transplantation. Moreover, for patients requiring total pancreatectomy for benign disease, isolation of islets from the diseased pancreas with intrahepatic transplantation of autologous islets can prevent or ameliorate postsurgical diabetes and improve quality of life. We, therefore, seek to add this alternative treatment to the therapeutic modalities proposed within our institution.

REMERCIEMENTS

Les organisateurs remercient les fidèles annonceurs et partenaires.

ABBOTT
ASTRAZENECA
BAYER
BOEHRINGER-INGELHEIM
DAIICHI-SANKYO
DEXCOM
HRA
IPSEN
LILLY
MENARINI
NOVA BIOMEDICAL
NOVO NORDISK
PFIZER
RECORDATI
ROCHE
SANDOZ
SANOFI
TILMAN
YPSOMED

NOTES

Acromégalie : état de l'art en 2022

Philippe Chanson

L'acromégalie est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (growth hormone [GH]), par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 95 % des cas. Elle est responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités, et de comorbidités (rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, etc.) qui conditionnent le pronostic : elles sont en effet d'autant plus sévères que l'excès de GH a été prolongé et important. Les études sur la mortalité des patients acromégales se sont multipliées ces dernières années montrant une amélioration de l'espérance de vie, liée à l'amélioration de la prise en charge et à des critères plus stricts de contrôle de la maladie. La qualité de vie est devenue aussi ces dernières années un sujet important de préoccupation pour ces patients. La gravité de l'acromégalie peut aussi, bien sûr, tenir à la tumeur hypophysaire qui en est responsable et qui peut être à l'origine d'un syndrome tumoral. Le diagnostic de l'acromégalie est fait sur une élévation de la concentration sérique d'IGF-I, à condition d'utiliser un dosage dont les valeurs normatives ont été établies en fonction de l'âge et sur un nombre suffisant de sujets sains, valeurs normatives qui sont spécifiques de la méthode de dosage utilisée. Heureusement, ces dernières décennies ont vu s'améliorer de manière très nette la qualité des dosages d'IGF-I et la confiance que les cliniciens leur portent. L'importance de la sécrétion de GH est donnée par la mesure de la concentration sérique de GH. L'hyperglycémie provoquée orale est utile pour le diagnostic des troubles du métabolisme glucidique, pour démontrer le caractère freinable de la sécrétion de GH dans les cas difficiles et pour mettre en évidence une éventuelle réponse paradoxale de la GH. Le seuil en dessous duquel la GH doit baisser chez un sujet normal fait encore l'objet de controverses et dépend lui aussi de la méthode de dosage, du sexe, du poids et de la prise éventuelle d'estrogènes par voie orale. Une fois le diagnostic d'acromégalie porté, il faut évaluer, par une imagerie par résonance magnétique, le volume et les éventuelles expansions de la tumeur hypophysaire (plutôt infrasellaires). Le bilan du retentissement de l'acromégalie (bilan métabolique, échographie cardiaque, recherche d'apnées du sommeil, coloscopie, etc.) est complété par une évaluation des autres fonctions hypophysaires, à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire associée liée à la compression, par la tumeur, de l'hypophyse normale ou de la tige pituitaire. L'obtention de concentrations de GH inférieures à 2 ou 1 µg/l selon les études, et d'une IGF-I normale ramène la mortalité des acromégales à celle de la population générale. Les objectifs du traitement sont donc, d'une part, de corriger une éventuelle compression tumorale (ou d'en éliminer tout risque) par exérèse de la lésion causale et, d'autre part, de corriger l'hypersécrétion de GH/IGF-I, en permettant au patient de retrouver des concentrations de GH normales (ou du moins « de sécurité »). L'exérèse chirurgicale, par voie trans-sphénoïdale, de l'adénome hypophysaire responsable, est souvent le traitement de première intention. Ses résultats dépendent de la taille de l'adénome (guérison dans 80 à 90% des cas en cas de microadénome, guérison dans 40-60% des cas en moyenne en cas de macroadénome), de la concentration initiale de GH et de l'éventuelle invasivité de la tumeur.

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 355-356

MOTS-CLÉS ▶ Acromégalie, hypophyse, adénome hypophysaire, hormone de croissance, IGF-I

Lorsque le traitement chirurgical n'a pas permis de guérir l'hypersécrétion de GH, on propose un traitement médical adjuvant, utilisant la cabergoline (surtout si la sécrétion de GH/IGF-I est peu importante) et, surtout, les analogues de somatostatine de première génération (octréotide ou lanréotide) maintenant disponibles sous forme retard, injectables une fois par mois. Globalement la moitié des patients obtient une normalisation de l'IGF-I. Ces médicaments ont aussi un effet anti-tumoral. En dehors de leurs effets secondaires digestifs, ces molécules utilisées depuis plus de 30 ans offrent une excellente sécurité et leur efficacité reste stable avec le temps. En cas d'efficacité insuffisante de ces médicaments (éventuellement combinés), l'antagoniste de GH (pegvisomant) dont l'administration, quotidienne, doit se faire par voie sous-cutanée, ou l'analogue de somatostatine de seconde génération, le pasiréotide, lui aussi injectable une fois par mois, peuvent être proposés. Ce dernier peut être à l'origine de troubles du métabolisme glucidique et présente une moindre efficacité, mais il a l'avantage de présenter un potentiel effet anti-tumoral. En dernier ressort, en cas d'échec des traitements adjuvants ou si le patient préfère un traitement plus radical plutôt que la poursuite, sa vie durant, d'un traitement adjuvant, une radiothérapie (conventionnelle fractionnée ou en une seule séance par gamma-knife) permet de compléter l'arsenal thérapeutique. La radiothérapie quelle qu'elle soit ne normalise l'IGF-I que dans la moitié des cas environ après 10 ans, et expose à une insuffisance hypophysaire dans la quasi-totalité des cas. Heureusement, en combinant ces différents outils thérapeutiques, le contrôle de l'acromégalie est obtenu dans la grande majorité des cas. Le patient reste pourtant très impacté par des comorbidités persistantes qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire impliquant de nombreux spécialiste : rhumatologues, psychologues, spécialistes du sommeil, cardiologues.

CORRESPONDANCE

PHILIPPE CHANSON
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris- Université Paris-Saclay,
Hôpital Bicêtre,
Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction
et Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse (HYPO),
Le Kremlin-Bicêtre,
France
philippe.chanson@aphp.fr

Somatuline® autogel®

lanreotide

SOM-BE-000914

NOTES

Pièges de l'imagerie hypophysaire (présents et à venir…)

Thierry Duprez

Pitfalls of pituitary imaging (present and future...)

Following a brief review of pituitary diagnostic imaging and basic magnetic resonance imaging (MRI) semiology, the pitfalls of daily pituitary imaging are further discussed and illustrated. The risk of false positives due to the desire to be highly efficient in detecting micro-lesions, along with the risk of ignoring the complexity of the differential diagnosis of macro-lesions, are the two major pitfalls that should be avoided. Technological progress has generated two recent avenues of improvement, including whole-body MRI at 7 Tesla (7T) and, above all, deep-learning (DL), the promises of which are further discussed on the basis of initial data reported in the literature.

KEY WORDS

Pituitary gland, diagnostic imaging, MRI

Après un bref rappel historique de l'imagerie diagnostique pituitaire et de la sémiologie de base en IRM, les pièges qui jalonnent l'imagerie pituitaire au quotidien sont évoqués et illustrés. Le risque de faux positifs à vouloir être trop performant dans la détection des micro-lésions, et celui de méconnaître la complexité du diagnostic différentiel des macro-lésions sont majeurs. Les progrès de la technologie ont généré deux pistes récentes d'amélioration : l'IRM corps entier 7 Teslas (7T) et surtout le deep-learning (DL) dont les promesses sont discutées sur base des premières données de la littérature.

HISTORIQUE

L'IMAGERIE HYPOPHYSAIRE DU 20IÈME AU 21ÈME SIÈCLE

L'imagerie diagnostique de l'hypophyse est née en fin des années 1970, une décade après la mise en service du premier prototype de CT scanner à Rayons X en site clinique (1969). L'imagerie CT de cette 'petite' glande dont on pouvait ainsi 'voir' les contours et surtout la texture a apporté un énorme plus par rapport aux clichés radiologiques standards du crâne qui montraient seulement des contours sellaires normaux ou élargis (selles 'ballonnées' correspondant dans la grande majorité des cas à des arachnoïdocèles intra-sellaires) et/ou des lyses osseuses suspectes de processus agressifs. Rapidement s'est imposé le bénéfice de l'injection du produit de contraste iodé qui permettait de rehausser le parenchyme pituitaire pour mieux en définir les contours et surtout les hétérogénéïtés texturales. C'est ainsi que la technique de la parenchymographie dynamique est apparue qui exploitait le différentiel de cinétique de rehaussement entre le processus tumoral bénin le plus fréquent - l'adénome - et le reste du parenchyme sain. Contrairement aux autres organes où très souvent le processus expansif est hypervascularisé et montre une cinétique de rehaussement plus précoce et plus

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 357-361

MOTS-CLÉS ▶ **Hypophyse, imagerie diagnostique, IRM.**

intense que le parenchyme sain, l'adénome hypophysaire montre un rehaussement plus lent et moins intense parce qu'immergé dans un parenchyme endocrine au départ très intensément vascularisé.

L'imagerie 'dynamique' du micro-adénome hypophysaire était donc née en CT scanner. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est ensuite apparue comme une révolution en imagerie diagnostique. Elle fut introduite en pratique clinique en 1981 à San Francisco, et implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) en 1986. Non seulement elle montrait une discrimination anatomique beaucoup plus sensible des tissus mous dans ses différentes 'pondérations' par rapport à la 'mono-pondération' du CT scanner, mais en plus, l'intensité du rehaussement obtenu par le produit de contraste d'IRM (chélates de gadolinium) était beaucoup plus forte que celle obtenue au CT scanner par l'injection des produits de contraste iodé. En prime, la nouvelle technique utilisait pour la génération des images un medium physique (champs magnétiques) sans effet biologique significatif alors que le CT scanner utilisait des rayons X qui sont des radiations ionisantes à effet biologique délétère et cumulatif au fil des examens. Enfin le produit de contraste d'IRM ne provoquait que de très rares réactions allergiques, et était réputé à son introduction être d'une totale innocuité, concept qui s'est quelque peu amendé au fil des décennies.

On tenait donc avec l'IRM la modalité d'imagerie de choix pour l'hypophyse. La seule réserve était liée à la profondeur de la région anatomique explorée et au fait que le signal de résonance s'atténue avec le carré de la distance entre l'organe émetteur et l'antenne réceptrice du signal. L'organe étant situé en profondeur du crâne et l'antenne de tête réceptrice étant à distance non compressible de la région d'intérêt, il fallait des appareillages à haut champ magnétique (1.5 Tesla à l'époque, comme notre appareil initial aux CUSL), et des temps d'acquisition longs pour obtenir des clichés relativement pixellisés qu'il fallait lisser pour les rendre lisibles. Les progrès de la technologie ont rapidement amélioré la situation.

Comme en CT scanner, on démasquait les micro-adénomes par parenchymographie dynamique en injection IV en bolus de produit de contraste, utilisant des chélates de gadolinium au lieu des composés iodés. La discrimination tissulaire nettement améliorée par un contraste exquis des tissus mous hydratés et adipeux combinée à un rehaussement plus efficace sous produit de contraste donnaient l'impression d'une sémiologie radiologique de l'hypophyse rendue plus efficace et donc plus accessible.

Considérer toutefois l'IRM de l'hypophyse comme une imagerie 'facile' où les lésions seraient systématiquement évidentes et indubitables quant à leur nature est cependant une erreur. S'il est vrai que les textbooks d'imagerie 'grand publics et all purpose' montrent généralement des situations univoques voire caricaturales ('*The beauty of the basics*'), dans la réalité de tous les jours c'est loin d'être le cas. Bien sûr que le macro-adénome chez le patient qui a une PRL sérique très élevée ne passera pas inaperçu.

Bien sûr que la croissance/stabilité/décroissance du micro-adénome s'individualisant dès le départ de façon claire ne posera pas de problème d'interprétation quant à son évolution sur des examens de contrôle sériels. Bien sûr que la compression symptomatique du chiasme optique sera identifiée et que le caractère infiltré du sinus caverneux adjacent à l'adénome ne fera aucun doute si le segment intra-caverneux de la carotide interne est incarcéré sur toute sa circonférence. Pourtant, l'IRM de l'hypophyse est un des domaines de la formation des MACCS en radiologie diagnostique les plus déstabilisant. A côté des situations claires, fourmillent des cas pas simples d'interprétation tant s'agissant d'affirmer le caractère normal ou pathologique de l'hypophyse que d'évaluer et décrire la morphologie et la nature des modifications observées.

PIÈGE AVÉRÉ N°1 : LE VRAI ET LE FAUX NÉGATIF DES MICRO-LÉSIONS

Si l'on ne considère comme pathologique que ce qui est 'macroscopiquement' évident, on risque de perdre en sensibilité, par négligence des petites anomalies. En 32 ans d'expérience et ayant pratiqué des milliers d'examens à trois hauteurs de champs (0.5T, 1.5T, et 3.0 Teslas), je puis affirmer que l'hypophyse est finalement un organe non seulement petit, … mais également souvent difficile à interpréter quant à sa texturalité fine. C'est là qu'interviendrait l'expérience de l'observateur… peut être dépassée dans un proche avenir par l'intelligence artificielle (voir plus loin). Il y a des parenchymes pituitaires homogènes en pondération T1, en pondération T2, en parenchymographie T1 dynamique en injection de produit de contraste. Et puis il y en a qui sont hétérogènes. Où et comment trancher le caractère pathologique ou non du degré d'hétérogénéïté ?

Si l'on est poussé dans le dos par un bilan hormonologique anormal évoquant une sécrétion hypophysaire, on aura une évidente propension à trouver des sites adénomateux en lisière d'interprétabilité. La surinterpétation d'images d'hétérogénéïte 'borderline' amènera à prendre des risques dans la détermination de la latéralité droite ou gauche de la source sécrétoire pour le neurochirurgien. Un cas est montré dans la présentation qui illustre à merveille ceci : une patiente présente une maladie de Cushing (MC)

biologiquement établie pour laquelle un bilan d'imagerie extra-muros ne démontre pas de nodularité suspecte au sein de la glande pituitaire (40 à 50% des cas de MC dans la littérature). Par contre un cathétérisme pétreux sélectif (IPSS – Inferior Petrous Sinus Sampling) montrera univoquement non seulement la source hypophysaire de la sécrétion d'ACTH, mais aussi un gradient élevé gauche/droit des dosages suggérant une localisation droite de la sécrétion. Consulté, je trouve une hypophyse légèrement hétérogène, sans franc nodule univoque et conclus diplomatiquement (?) que je n'ai 'rien contre' une latéralisation droite mais qu'elle n'est pas évidente pour moi non plus. La patiente bénéficie d'une adénectomie droite, … sans tarissement de l'hypercorticisme et avec négativité histopathologique du spécimen reséqué. Une revue de l'opacification réalisée lors de l'IPSS montre d'importants shunts veineux coronaires entre les sinus caverneux. Une erreur de localisation par shunt veineux est alors évoquée et relisant l'imagerie hypophysaire intra-muros, j'arrive à la conclusion réverse que je n'ai 'rien contre' une localisation gauche. La patiente bénéficie d'une seconde adénectomie, cette fois à gauche, qui ne tarit pas non plus l'hypercorticisme et dont le spécimen anatomo-pathologique est de nouveau négatif. En désespoir de cause, un PET utilisant la méthionine marquée comme traceur montre une avidité focalement anomale dans une formation nodulaire du sinus sphénoïde que tous les observateurs radiologiques avaient qualifié – à raison - de polype muqueux banal. La résection de ce 'polype' guérira la patiente.

Ce cas illustre à merveille le danger de surinterprétation d'hétérogénéïtes texturales à l'IRM mettant en péril la performance diagnostique en termes de spécificité. Une démarche trop frileuse les évitera mais au prix d'une chute de sensibilité.

PIÈGE AVÉRÉ N°2 : LA COMPLEXITÉ DU DIAGNOSTIC DE NATURE DES MACRO-LÉSIONS

La très grande prévalence de l'adénome hypophysaire bénin dans le diagnostic de nature des processus expansifs intra-sellaires, avec ou sans extension supra-sellaire, amène parfois à proposer ce diagnostic de façon parfois peu discriminative pour nombre de lésions pituitaires nodulaires ou infiltratives vues à l'IRM, et surtout au CT scanner.

Le premier filtre est évidemment le bilan hormonologique qui établit la présence ou non d'une anomalie sécrétoire excédentaire hypophysaire. Dans ce cas la probabilité d'une nature adénomateuse de la lésion sellaire vue à l'IRM passe de grande conviction à quasi-certitude, sauf éléments sémiologiques spécifiques plaidant radicalement contre. Mais la conviction d'une origine hypophysaire de la sécrétion peut rester douteuse.

La situation est plus délicate en cas de négativité du bilan hormonologique, mais cela n'influence en général que peu le compte-rendu radiologique, le rédacteur évoquant l'hypothèse d'un adénome non sécrétant.

La présentation clinique peut intervenir de façon éclairante dans quelques cas de figure : violentes céphalées du vertex avec trouble oculo-moteur évoquant une apoplexie pituitaire très majoritairement en relation avec la présence d'un macro-adénome nécrosé ou hémi-anopsie temporale bilatérale qui ne peut être pratiquement liée qu'à un processus expansif avec extension supra-sellaire avec, par priorisation statistique le fréquent macro-adénome non sécrétant, le rare crânopharyngiome, et le très rare méningiome intra-sellaire.

Lorsque le patient est asymptomatique, sans dysfonctionnement hormonologique, et que le CT scanner ou l'IRM cérébrale réalisée pour exclure une tumeur, un saignement, une hydrocéphalie, ou un AVC montre une anomalie pituitaire, on se trouve devant un « incidentalome ».

C'est dans ces conditions que s'exprimera le discernement du radiologue pour établir la nature de la lésion dont la liste essentielle comportera (1) :

- pseudo-incidentalomes : artéfacts techniques ;
- selles 'vides' (arachnoïdocèles intra-sellaires contenant du LCR) ;
- adénome hypophysaire (le plus souvent non sécrétant) ;
- kyste de la poche de Rathke depuis le kyste simple de LCR jusqu'au kyste protéïné expansif ;
- crâniopharyngiome ;
- méningiome.

Les pistes du diagnostic différentiel sur base sémiologique en IRM de chacune de ces entités sont montrées dans la présentation.

De très rares situations ont été observées dans notre pratique, mentionnées à titre documentaire, et toutes découvertes par examen anatomopathologique du prélèvement chirurgical : un abcès récidivant de la loge pituitaire, une sarcoïdose, une amyloïdose, un

gangliocytome, etc… sans oublier quelques rares cas de carcinome pituitaire.

PIÈGE AVÉRÉ N°3 : ÉVALUATION PRÉ-CHIRURGICALE DE L'EXTENSION INTRACAVERNEUSE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

Si l'extension crâniale de la lésion ne fait pas de difficulté en raison de la démarcation 'clear-cut' entre le dôme tumoral et le LCR de la citerne opto-chiasmatique, ni celle de l'extension caudale consistant souvent en une déformation du plancher sellaire, parfois transgressé par la tumeur facile à démarquer soit de l'air soit de la muqueuse inflammatoire du sinus, l'évaluation de l'infiltration tumorale caverneuse est un point délicat. En effet, le neuro-chirurgien informé de la présomption d'une telle infiltration prendra les mesure adhoc pour optimaliser la complétude du geste chirurgical, et le patient sera informé de la difficulté additionnelle du geste de résection ainsi que du risque majoré que la suppression complète de l'hypersécrétion ne soit pas obtenue. Plusieurs échelles d'évaluation par IRM de l'infiltration caverneuse par les adénomes hypophysaires ont été proposées : critères de Knosp (initiaux en 1993, modifiés en 2015), de Hirsch, de Hardy, de Moreau. Ces critères restent probabilistes, sauf incarcération circonférentielle complète du segment intra-caverneux de l'artère carotides où l'infiltration caverneuse devient une certitude dans 100% des cas. Une remarquable revue synoptique de la performance des différentes échelles d'évaluation radiologique a été réalisée qui conclut qu'elles sont certes 'relevantes' mais que l'affirmation de l'invasion caverneuse repose toujours sur l'analyse combinée des données d'imagerie IRM, intra-opératoires, et histopathologiques (2).

PIÈGE POTENTIEL N°4 : LES PROMESSES DE L'APPAREILLAGE D'IRM CORPS ENTIER À 7 TESLAS

Un grand battage scientifique et commercial se développe autour des potentialités des appareillages 7 Teslas 'corps entier' que les manufacturiers d'IRM voudraient voir sortir du champ clôt de la recherche pour émerger à la pratique clinique. Dans cette perspective, l'évaluation clinique 7 Teslas de l'hypophyse est une cible de choix. En effet, le gain en rapport signal/bruit obtenu à 7 Teslas par rapport au 3 Teslas permet une meilleure définition (résolution spatiale) des images de l'hypophyse, notamment de ses rapports anatomiques avec les structures sensibles avoisinantes (vaisseaux, paires crâniennes, etc…) dans les situations pré-chirurgicales. Egalement, le très haut champ accentue par effets de susceptibilité magnétique la discrimination tissulaire de certains tissus, notamment porteurs de métalloïdes comme les noyaux gris centraux. Ce n'est pas le cas de la glande pituitaire, mais des publications apparaissent sur les potentialités spéculées du 7 Teslas à réduire le taux de faux négatifs de l'IRM dans la détection des micro-adénomes… surtout dans la maladie de Cushing où il culmine à 40% dans la littérature. Il s'agit d'études préliminaires sur des échantillons limités de patients (3). La conclusion (attendue) reste toujours la même pour le moment : une piste d'amélioration semble se dessiner mais des études plus larges sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires… Nous verrons donc.

PIÈGE POTENTIEL N°5 : LES PROMESSES DU DEEP-LEARNING (DL)

L'AI ('Artificial Intelligence') colonise l'imagerie diagnostique à tous les niveaux. Dans le domaine qui nous occupe, le 'denoising' (suppression du 'bruit' des images à bas rapport signal/bruit) permet de transformer une image hypophysaire de basse qualité et obtenue avec un temps d'acquisition record en une superbe image 'débruitée', … sans perte d'information diagnostique … nous dit-on.

Cette technologie permettrait d'aller à la fois d'aller plus vite en amont (réduction du temps d'acquisition des séquences) et de faire mieux en aval par analyse DL des clichés (4).

Cela pourrait solutionner nos problèmes de faible sensibilité dans la détection des micro-adénomes, d'évaluation de l'infiltration caverneuse (5), de quantification du résidu tumoral post-opératoire (5), etc… Nous verrons donc.

En conclusion, l'imagerie pituitaire par IRM n'est pas si aisée que présentée dans les textbooks. A côté des situations caricaturales, de multiples pièges existent qui nécessitent discernement et analyse sémiologique fine. Certains pièges sont listés ci-dessus et illustrés dans la présentation. Les accélérations de la technologie sont saisissantes et pourraient changer la donne dans un proche avenir, notamment le très haut champ magnétique (7T) et le deep-learning, ceci avec les réserves explicites d'un status pré-clinique.

RÉFÉRENCES

1. S.M. Constantinescu, D. Maiter. Pituitary incidentaloma. Presse Med. 2021 ; 50 : 104081 https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104081.
2. Serioli S, Doglietto F, Fiorindi A *et al*. Pituitary adenomas and invasiveness from anatomo-surgical, radiological, and histological perspectives : a systematic leterature review. Cancers. 2019 ; 11, 1936 ; doi : 10.3390/cancers11121936 .
3. Eisenhut F, Schlaffer SV, Hock S *et al*. Ultra-high-field 7T MRI including dynamic and staticcontrast-enhanced T1-weighted imaging improves detection os secreting pituitary microadenomas. Invest Radiol. 2022; 57 :567-574.
4. Kim M, Kim HS, Park JE *et al*. Thins slice pituitary MRI with Deep learning-based reconstruction for preoperative prediction of cavernous sinus invasion by pituitary adenoma. : a prospective study.
5. Am J NeuroRadiol (AJNR). 2022; 43 :280-85.
6. Kim M, Kim HS, Kim HJ *et al*. Thin-slice pituitary MRI with Deep Learning-based reconstruction : diagnostic performance in a postoperative setting. Radiology. 2021; 298 :114-122

CORRESPONDANCE

PR. THIERRY DUPREZ
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
thierry.duprez@saintluc.uclouvain.be

NILEMDO® (acide bempédoïque) ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.
Dénomination du médicament : **NILEMDO** 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative** : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques** : **NILEMDO** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose recommandée de **NILEMDO** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NILEMDO** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NILEMDO** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de ChildPugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de **NILEMDO** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications** : - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité de l'acide bempédoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie[a] : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Créatinine sanguine augmentée : peu fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. ([a]L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin) Description de certains effets indésirables : Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3× LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (47,6 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédoïque à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observées sous acide bempédoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NILEMDO**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. Déclaration des effets indésirables 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, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1425. **Date de mise à jour du texte** : 12/2020. **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

NUSTENDI® (acide bempédoïque et ézétimibe) ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.
Dénomination du médicament : **NUSTENDI** 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative** : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RPC. **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques** : **NUSTENDI** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ; - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ; - chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose recommandée de **NUSTENDI** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de **NUSTENDI** doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NUSTENDI** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NUSTENDI** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du ChildPugh). Le traitement par **NUSTENDI** n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe (voir rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de **NUSTENDI** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications** : - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). - L'administration conjointe de **NUSTENDI** et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de **NUSTENDI** avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour **NUSTENDI**. Effets indésirables observés sous **NUSTENDI** : Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine – Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie[a] , Perte d'appétit – Fréquent. Affections du système nerveux : Étourdissements, Maux de tête – Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension – Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux – Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite – Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique[b] – Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie – Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie – Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie – Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédoïque : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte – Fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase – Fréquent, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe : Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Paresthésie[c] - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholécystite - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit[c] - Peu fréquent, Érythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK – Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire[c] - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique[c] - Peu fréquent. [a]L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique. [b]Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. [c]Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine.Description de certains effets indésirables : Augmentation des taux sériques d'acide urique : **NUSTENDI** augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous **NUSTENDI** à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous **NUSTENDI**. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : **NUSTENDI** augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous **NUSTENDI** à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NUSTENDI**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) ≥ 3× LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par **NUSTENDI**, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédoïque, l'incidence des élévations (≥ 3× LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (≥ 3× ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Déclaration des effets indésirables 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 - Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou – Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be – Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex - Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1424. **Date de mise à jour du texte** : 02/2021. **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

	Description	Code CNK	Prix grossiste	Prix pharmacien	Prix public TVAC	Remboursement
NILEMDO® (acide bempédoïque)	180mg 28 cpr	4265-112	77 €	79,57 €	93,92 €	80%
	180mg 98 cpr	4265-096	215,6 €	219,42 €	245,56 €	80%
NUSTENDI® (acide bempédoïque et ézétimibe)	180mg/10mg 28 cpr	4265-120	83,72 €	86,35 €	101,26 €	80%
	180mg/10mg 98 cpr	4265-138	234,42 €	238,41 €	266,16 €	80%

BEM/22/0496 Date de dernière révision : Août 2022

NOUVEAU
ADD ON

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

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

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

NILEMDO® apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.[**6-9]

NUSTENDI® apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.[†10]

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO®** et **NUSTENDI®** ont généralement été bien tolérés. [4,5]

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

NILEMDO® ▼ *(acide bempédoïque)*

NUSTENDI® ▼ *(acide bempédoïque et ézétimibe)*

Add on to take back control

Daiichi-Sankyo

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

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

**vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipidémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.[6] Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.[7,9]

†vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée.[10]

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

NOTES

Les pièges de la biologie hypophysaire

Damien Gruson [1,2]

Pitfalls of pituitary biology

The biological work-up of the pituitary gland is primarily aimed to detect an excess or deficit of hormone production. The assay methods for the different tests of this workup have significantly evolved over recent years, both through the automation of immunoassays and development of liquid chromatography-mass spectrometry methods. The clinico-biological relationship plays a fundamental role in the evaluation and optimization of these assays, and in the interpretation of their results, as well.

KEY WORDS

Biology, pituitary gland, immunoassay, interference, biomarkers

Le bilan biologique hypophysaire a pour objectif de détecter un excès ou un déficit de production d'hormone. Les méthodes de dosage des différents tests de ce bilan ont fortement évolué au cours des dernières années tant par l'automatisation des immunodosages que par le mise au point de méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La relation clinico-biologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation et l'optimisation des dosages mais aussi dans l'aide à l'interprétation des résultats.

INTRODUCTION

Le bilan biologique hypophysaire a pour objectif de détecter un excès ou un déficit de production d'hormone, d'en évaluer l'origine et la sévérité et de permettre aux cliniciens de suivre l'évolution d'une pathologie (1). Les tests biologiques de ce bilan regroupent des dosages à la fois des hormones produites par l'hypophyse mais aussi d'hormones d'autres glandes endocrines régulées par l'hypophyse (1,2).

Différents dosages peuvent être évoqués dans le cadre de ce bilan biologique hypophysaire et citons notamment ceux de la prolactine, de la LH et de la FSH, de la TSH et de la thyroxine, de l'ACTH et du cortisol ou encore de la GH et de l'IGF-1.

L'automatisation de ces dosages a facilité leur accessibilité mais plusieurs facteurs doivent être considérés pour un maximum de fiabilité lors de l'interprétation des résultats. Cet article court reprend quelques exemples autours des enjeux pré-analytiques, analytiques et post-analytiques.

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 362-364

MOTS-CLÉS ▶ Biologie, hypophyse, immunodosage, interférence, biomarqueurs

ASPECTS PRÉ-ANALYTIQUES

Le moment du prélèvement à son importance et nous pouvons prendre l'exemple de l'ACTH et du cortisol avec un prélèvement le matin pour juger du maximum de synthèse et de minuit pour le cortisol pour mettre en évidence une perturbation du cycle à un moment ou la concentration est attendue à son minima (3). La connaissance du moment de prélèvement est aussi importante pour la LH et la FSH dont les concentrations varient pendant le cycle menstruel. D'autres facteurs comme des épisodes de stress peuvent influencer les concentrations hormonales circulantes et l'exemple d'hyperprolactinémie post stress est connu de stimulation de sécrétion hormonale et l'élévation de concentrations de prolactine (4).

La matrice de prélèvement a également son importance avec le besoin de plasma EDTA pour le dosage de l'ACTH alors que les dosages de TSH, LH, FSH, GH ou d'IGF-1 peuvent se réaliser sur sérum. L'EDTA permettant de prévenir la dégradation enzymatique de l'ACTH. Les conditions d'acheminement et de conservation des échantillons sont aussi déterminantes. Pour l'illustrer, à nouveau l'ACTH dont le transport des tubes vers le laboratoire après le prélèvement doit se réaliser sur glace et la centrifugation des tubes à froid. La stabilité *in vitro* de l'ACTH à température ambiante étant limitée, cette condition est importante (5). Au-delà de quelques heures, les échantillons doivent être conservés congelés avant dosage.

ENJEUX ANALYTIQUES

La majorité des dosages du bilan hypophysaire est actuellement réalisée par des immunodosages automatisés par les laboratoires de biologie clinique. Les immunodosages à deux sites étant utilisés pour les dosages de la TSH, de la LH, de la FSH, de la GH et de l'ACTH alors que les immunodosages basés sur le principe de compétition sont plus fréquemment utilisés pour les petites molécules comme le cortisol et la thyroxine (6).

Les performances de ces dosages automatisés se sont améliorées au cours des années avec des améliorations franches en termes de réduction de l'imprécision et d'abaissement des limites de quantification (7).

Les fournisseurs du diagnostic *in vitro* utilisant des formats de dosages différents, des calibrateurs différents et des systèmes de détection différents, les résultats obtenus avec des méthodes de fournisseurs différents ne sont pas transposables et il est dès lors recommandé d'assurer le suivi des patients avec la même méthode. Le dosage de la GH est une bonne illustration de cette variabilité inter-méthodes (8). Des efforts importants de standardisation sont en cours et nous pouvons citer ici le cas de la TSH et de l'effort d'harmonisation entrepris par la fédération internationale de médecine de laboratoire, l'IFCC (9).

La spécificité de ces dosages est importante dans la mesure ou des réactivités croisées avec des structures chimiquement proches sont possibles. Le recours à des méthodes plus spécifiques comme la séparation par chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse est devenu la référence avec l'exemple du dosage du cortisol urinaire ou salivaire.

Les méthodes de dosages sont globalement très fiables mais peuvent néanmoins être sujettes à des interférences. L'interférence par des macro-formes est connue pour la prolactine et pour la TSH (10,11). Cette interférence est source de résultats faussement majorés et la sensibilité des méthodes à cette interférence varie d'un fournisseur à l'autre. L'interférence peut être prévenu par traitement de l'échantillon au polyéthylène glycol. Les anticorps hétérophiles sont également connus pour interférer avec les dosages de glycoprotéines et ce type d'interférence peut être démasquée par traitement de l'échantillon avec des tubes bloqueurs d'hétérophiles (11)Évoquons aussi l'exemple de l'interférence par la biotine pouvant mener à des résultats faussement augmentés pour les dosages par compétition et faussement diminué pour les immunodosages à deux sites (12).

ASPECTS POST-ANALYTIQUES

Il est important de confirmer des valeurs de référence adaptées pour chaque méthode de dosage.

Les résultats publiés de plusieurs études permettent d'avoir des repères sur ces valeurs de référence et les laboratoires de biologie clinique peuvent les valider localement. Enfin, et pour faciliter l'interprétation de mesures répétées d'aldostérone par le clinicien, il est judicieux d'intégrer les notions de variabilité intra-individuelle et inter-individuelle pour juger du degré de signification de différences entre deux résultats obtenus sur un intervalle de temps (13).

CONCLUSION

Les méthodes de dosage des différents tests d'un bilan biologique hypophysaire ont fortement évolué au cours des dernières années tant par l'automatisation des immunodosages que par la mise au point de méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La relation clinico-biologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation et la validation des dosages mais aussi dans l'aide à l'interprétation des résultats.

RÉFÉRENCES

1. Labtest - Désordres hypophysaires [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: http://www.labtestsonline.fr/condition/PituitaryDisorders.html?idx=3
2. Tests for Pituitary Tumors [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/pituitary-tumors/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html
3. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, de La Peña-Arrieta EDJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, *et al*. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 7;12:1127.
4. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. Obstet Gynecol Int [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 11];2018. Available from: /pmc/articles/PMC6304861/
5. Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. Ann Lab Med [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 9];42(1):3–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374345/
6. Ghazal K, Pharm., Ph.D., Brabant S, M.D., Prie D, et al. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. Ann Lab Med [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 10];42(1):3–23. Available from: https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2022.42.1.3
7. Measurement of ACTH, CRH, and other hypothalamic and pituitary peptides - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-acth-crh-and-other-hypothalamic-and-pituitary-peptides
8. Bidlingmaier M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. Eur J Endocrinol [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 Sep 10];159(suppl_1):S41–4. Available from: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/159/suppl_1/S41.xml
9. Thienpont LM, van Uytfanghe K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, *et al*. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. Clin Chem [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 10];63(7):1248–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522444/
10. Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome ! | Louvain Med [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://www.louvainmedical.be/fr/article/hyperprolactinemie-en-pratique-courante-ce-nest-pas-si-souvent-un-prolactinome
11. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Essential points. 2018; Available from: https://academic.oup.com/edrv/advance-article-abstract/doi/10.1210/er.2018-00119/5048350
12. Favresse J, Bayart JL, Stoefs A, Gheldof D, Douxfils J, Dogné JM, et al. Neutralization of biotin interference: Preliminary evaluation of the VeraTest Biotin™, VeraPrep Biotin™ and BioT-Filter®. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 20];58(8):E130–3. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-1121/html
13. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://www.westgard.com/biodatabase1.htm

Conflits d'intérêts

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt en lien avec la publication

AFFILIATIONS

1 Département de Biochimie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

2 Pôle de recherche en Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

PR. DAMIEN GRUSON

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires St-Luc
Département de Biochimie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
Tel. +32-(0)2-7646747, fax. +32-(0)2-7646930
damien.gruson@uclouvain.be

Avec le support de

NOTES

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Diabète de type 2 Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. Insuffisance cardiaque Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Diabète de type 2 La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥60 ml/min/1,73 m^2 et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Insuffisance cardiaque La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Toutes les indications Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. *Populations particulières Insuffisants rénaux* Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire, la dose de 10 mg d'empagliflozine, en association au traitement standard, devra être utilisée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m2 (voir tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association à d'autres traitements anti-hyperglycémiants devrait être envisagée en cas d'optimisation du contrôle glycémique. Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou de la ClCr sont détaillées dans le Tableau 1. Tableau 1 : Recommandations pour l'ajustement des doses: **Indication:** Diabète de type 2 **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** ≥ 60 **Dose journalière totale:** Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Chez les patients qui tolèrent 10 mg d'empagliflozine et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine. - **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** 45 à < 60 **Dose journalière totale:** Commencer par 10 mg d'empagliflozine.[b] Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. - **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** 30 à < 45[b] **Dose journalière totale:** Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. - **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** < 30 **Dose journalière totale:** L'empagliflozine n'est pas recommandée. • **Indication:** Insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète de type 2) **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** ≥ 20 **Dose journalière totale:** La dose journalière recommandée est de 10 mg d'empagliflozine. - **DFGe [ml/min/1,73 m^2] ou ClCr [ml/min]:** < 20 **Dose journalière totale:** En raison de l'expérience limitée, l'empagliflozine n'est pas recommandée [a] Voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2. du SPC [b] Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée. Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète de type 2, l'empagliflozine 10 mg peut être instaurée ou poursuivie jusqu'à un DFGe de 20 ml/min/1,73 m^2 ou une ClCr de 20 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients. *Insuffisants hépatiques* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. *Patients âgés* Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **« Effets indésirables »**). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du **R**ésumé des **C**aractéristiques du **P**roduit. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité *Diabète de type 2* Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). *Insuffisance cardiaque* Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/10 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 2 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation **Classe de système d'organe:** *Infections et infestations:* **Fréquent:** Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[a] Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)[b] **Rare:** Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* • **Classe de système d'organe:** *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* **Très fréquent:** Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)[b] **Fréquent:** Soif **Peu fréquent:** Acidocétose diabétique* • **Classe de système d'organe:** *Affections gastro-intestinales:* **Fréquent:** Constipation • **Classe de système d'organe:** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* **Fréquent:** Prurit (généralisé) - Rash **Peu fréquent:** Urticaire - Angio-œdème • **Classe de système d'organe:** *Affections vasculaires:* **Très fréquent:** Hypovolémie[c] • **Classe de système d'organe:** *Affections du rein et des voies urinaires:* **Fréquent:** Augmentation des mictions[a] **Peu fréquent:** Dysurie **Très rare:** Néphrite tubulo-interstitielle • **Classe de système d'organe:** *Investigations:* **Fréquent:** Augmentation des lipides sériques[a] **Peu fréquent:** Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[a] - Augmentation de l'hématocrite[a] [a]Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires * Voir rubrique 4.4 du RCP Description de certains effets indésirables *Hypoglycémie* La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). *Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)* Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). *Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. *Augmentation des mictions* Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %). *Infection des voies urinaires* La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. *Hypovolémie* La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). *Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire* La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0, 5% ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m^2). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. *Augmentation des lipides sériques* Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. *Augmentation de l'hématocrite* Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be /e-mail: adr@afmps.be - Luxembourg : – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5592 ou : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. e-mail : crpv@chru-nancy.fr - Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2022

	Prix public§
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	50,06 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	147,74 €

Remboursement en Cat A
§ www.inami.be / www.riziv.be

Dans la prise en charge du diabète de type 2

COMMENCEZ
pour des bénéfices rapides[1]

POURSUIVEZ
pour une diminution du risque CV à long terme[1]

-38%
RRR MORTALITÉ CV
(p<0,001)[1,3,*,‡]

-35%
RRR HOSPITALISATIONS POUR IC
(p=0,002)[1,3,*,‡]

-39%
RRR ÉVÈNEMENTS RÉNAUX
(p<0,001)[1,4,*,‡]

Choisissez Jardiance® pour votre prochain patient non contrôlé sous metformine

Seul Jardiance® 10mg est indiqué pour les patients ayant un DFGe < 60 ml/min/1,73m².
Pour des recommandations sur l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou le statut CV, voir le tableau 1 du RCP.
* Patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie
‡ Critère secondaire/exploratoire de l'étude

CV : Cardiovasculaire • **DFGe** : Débit de filtration glomérulaire estimé • **IC** : Insuffisance cardiaque. • **RRR** : Réduction du Risque Relatif

1. RCP Jardiance®, dernière version disponible **2.** www.inami.be consulté Juin 2022 **3.** Zinman B, et al.; N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128 **4.** Wanner C, et al.; N Engl J Med 2016 Jul 28;375(4):323-34 PC-BE-103061 – 09/2022

Votre partenaire dans le domaine des maladies chroniques

Boehringer Ingelheim
Jardiance® (empagliflozine)
Trajenta®
Pradaxa® dabigatran étexilate
SPIOLTO® RESPIMAT® TIOTROPIUM & OLODATEROL

New indications of SGLT2-inhibitors

Michel Jadoul

Nouvelles indications des inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) modifient radicalement la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et, surtout, de la maladie rénale chronique. En effet, cette classe de médicaments, qui a été initialement développée pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les diabétiques de type 2, est maintenant largement recommandée par les directives mondiales/internationales comme faisant partie des soins standard pour les diabétiques et les non-diabétiques présentant une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique albuminurique. En effet, de vastes essais cliniques ont démontré de manière concluante leur efficacité et leur sécurité, avec quelques effets indésirables facilement gérables dans la pratique clinique, tels que l'infection génitale mycotique. Le principal défi pour les années à venir est de veiller à ce que la vaste population de patients susceptibles de bénéficier des SGLT2-i soit effectivement traitée par ces médicaments. Dans un avenir proche, des essais supplémentaires pourraient élargir encore la population ciblée par cette classe de médicaments.

MOTS-CLÉS

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2-i), maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, étude contrôlée randomisée, néphroprotection, maladie cardiaque, Directives KDIGO, diabète de type 2

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) are dramatically changing the management of heart failure and, especially, chronic kidney disease. Indeed, this class of drugs, which was initially developed to improve glycemia control in Type 2 diabetics, is now widely recommended by global/international guidelines as part of the standard care for both diabetics and non-diabetics presenting with heart failure and/or albuminuric chronic kidney disease. Indeed, large outcome trials have conclusively demonstrated their efficacy and safety, with some undesirable effects that are easily manageable in clinical practice, such as mycotic genital infection. The key challenge for the coming years is to ensure that the broad population of patients susceptible to benefit from SGLT2-i is actually treated by these drugs. In the near future, additional trials may further enlarge the population targeted by this drug class.

INTRODUCTION

In this paper, I briefly review how sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-i) were first developed as drugs for type 2 diabetes. Next, I review the main results of the large outcome trials, demonstrating a benefit of SGLT2-i for the heart and kidneys. As a nephrologist, I emphasize the trials focusing on the kidney. Lastly, I briefly discuss the safety and tolerance of SGLT2-i, before concluding.

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 365-368

KEY WORDS ▶ SGLT2-inhibitor, chronic kidney disease, heart failure, randomized controlled trial, nephroprotection, cardiovascular disease, KDIGO guidelines, diabetes type 2

HOW DID WE GET WHERE WE ARE NOW?

The glucosuric properties of phlorizin were identified more than 140 years ago. The inhibition of glucose reabsorption by the proximal tubule was established almost a century later as the causal mechanism of glucosuria. Indeed, the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) is highly expressed in the brush border of the early segment of the kidney proximal tubule and accounts for the reabsorption of most of filtered glucose. The role of SGLT2 in glucose homeostasis is further supported by the identification of homozygous or compound heterozygous variants in the SCL5A2 gene, which encodes for SGLT2, as the cause of renal glucosuria, a rare and benign condition characterized by urinary glucose excretion (60–120 g/day) with normal blood glucose levels (1). As a result of this potential drug target and benign phenotype of familial glucosuria, the pharmaceutical industry developed orally active derivatives of phlorizin. This class of drugs proved effective to improve glucose control first in rats, then in humans.

More importantly, because rosiglitazone, another drug able to improve glucose control in type 2 diabetes, was shown in 2008 to sharply increase the risk of heart failure, drug agencies requested from drug companies considering the development of additional drugs for type 2 diabetes, to demonstrate in large trials not only their efficacy (better glucose control) but also cardiovascular and renal safety (2). As a result, multiple trials were performed with SGLT2-inhibitors. They demonstrated that this class of drugs not only is safe and effective but even associated with definite clinical benefits, both for the heart and kidneys.

CARDIOVASCULAR PROTECTION

Recent cardiovascular outcome trials conducted with SGLT2-i demonstrate a consistent reduction of the risk of hospitalization for heart failure. The included patients were both diabetics and non-diabetics, with a mean age ranging from 66 to 72 years. Around 65% of subjects were males. They were at high cardiovascular risk, with a history of heart failure in 22 to 100% (2).

In a very recent meta-analysis, the authors included 5 randomized controlled trials (DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and SOLOIST-WHF). The latter trial randomized to the use of sotagliflozin (that inhibits both SGLT1, mostly expressed in the bowel, and SGLT2) versus placebo. The authors of the meta-analysis conclude that SGLT2-i reduced the risk of cardiovascular death and hospitalisation for heart failure in a broad range of patients with heart failure, supporting their role as a foundational therapy for heart failure, irrespective of ejection fraction or care setting (3). Of interest, the benefit associated with SGLT2-inhibition was remarkably similar and consistent in diabetics and non-diabetics.

Not surprisingly, the role of SGLT2-i in the management of heart failure is already recognized by the most recent update of Guidelines, both in Europe and the USA (4,5). The reader interested by an in-depth discussion of the cardiovascular benefits of SGLT2-i may refer to a very recent review by Braunwald in the New England Journal of Medicine (2).

NEPHROPROTECTION

The first signal of a potential benefit on the kidney was obtained when a prespecified secondary analysis of the EMPAREG-Outcome trial was performed in a population of patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk but mostly without severe CKD. The risk of the renal outcome of incident or worsening nephropathy (progression to macroalbuminuria, doubling of the serum creatinine level, initiation of renal replacement therapy, or death from renal disease) was reduced by 39% in patients randomized to empagliflozin 10 or 25 mg versus placebo (6).

CREDENCE subsequently was the first randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of SGLT-i on a primary kidney outcome. The study included over 4400 patients with type 2 diabetes and CKD (an eGFR of 30–90 ml/min per 1.73 m^2 and a urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) of 300–5000 mg/g). Participants were randomly assigned to receive either canagliflozin 100 mg o.d. or placebo, on top of RAS inhibition, given to >99% of patients. After a median follow-up of 2.6 years, the relative risk of the primary composite outcome of kidney failure (dialysis, transplantation or a sustained eGFR <15 ml/min), a doubling of serum creatinine level, or death from cardiovascular or kidney disease was 30% lower in the canagliflozin group, irrespective of the severity of CKD or the level of albuminuria at inclusion (7). Safety and tolerance were excellent. A post-hoc analysis of CREDENCE showed that the effects of canagliflozin on kidney, cardiovascular, and mortality outcomes were consistent for the subgroup of patients with a baseline eGFR < 30 ml/min/1.73m^2

The DAPA-CKD trial investigated the renal benefit of dapagliflozin (10 mg daily) in over 4300 patients with CKD (eGFR 25–75 ml/min/1.73 m^2 and UACR 200–5000 mg/g) (8). Fifteen percent of the participants had an eGFR <30 ml/min 1.73 m^2), 33% did not have diabetes, and 98% were treated

with RAS inhibitors. The primary outcome was a composite of sustained decline in eGFR of 50% or more, kidney failure (eGFR <15 ml/min, need for dialysis or transplantation) or death from a kidney disease-related or cardiovascular cause. The trial was stopped early after a median of 2.4 years because of the superiority of dapagliflozin compared to placebo. Dapagliflozin reduced by 39% the risk of the primary composite, a benefit independent of the severity of CKD, level of albuminuria and presence of diabetes.

Dapagliflozin also contributed to better preservation of kidney function (loss of eGFR >50%, –44%); reduction in the need for kidney replacement therapy (–34%); and better cardiovascular and survival outcomes (hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes, –29%; death from any cause, –31%). Safety and tolerance were excellent.

Of note, CREDENCE and DAPA-CKD included patients with relatively high levels of albuminuria (UACR ≥300 and ≥200 mg/g, respectively). The EMPA-KIDNEY trial is designed to answer whether progression of CKD can be delayed too in patients with a low eGFR (20-45) and lower levels of albuminuria. The primary results should be presented this fall at the American Society of Nephrology.

Pre-specified analyses of the DAPA-CKD trial demonstrated the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in subgroups of patients with primary glomerular diseases and albuminuria, such as in IgA nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Interestingly, in DAPA-CKD, dapagliflozin also reduced (rather than increased) quite significantly the risk of acute kidney injury (AKI). It should be mentioned that these outcome trials excluded patients with lupus nephritis, ANCA vasculitis and autosomal dominant polycystic kidney disease, and the potential benefits of SGLT2 inhibitors in these populations have not yet been investigated.

Altogether, CREDENCE and DAPA-CKD provided concordant, solid evidence that SGLT2 inhibitors slow down the progression of kidney disease, irrespective of the presence of diabetes, the severity of CKD and level of proteinuria, on top of standard of care including the use of RAS blockers.

The mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve kidney outcomes remain incompletely understood and are almost certainly multifactorial. Renoprotection conferred by gliflozins is not explained by consequences on plasma glucose concentrations, blood pressure, and body weight. Additional potential mechanisms notably include impact on intraglomerular hemodynamics, and the derived impact on albuminuria; podocyte integrity; cell metabolism, hypoxia and erythropoiesis; and inflammation and fibrosis. Their detailed discussion is beyond the scope of this brief contribution.

SAFETY AND TOLERANCE OF SGLT2-i

The most common adverse effect of SGLT2-I is genital mycotic infection, reported in 2–7% of the patients in large outcome trials (1). Patients with immobility, incontinence, intertrigo in the groin region, chronic diarrhea, or inability to maintain genital hygiene are at increased risk and the risk-benefit balance should be carefully weighed before initiating a SGLT2 inhibitor in this population. Prophylactic topical antifungal medication may be considered in selected high-risk patients. Importantly, the use of SGLT2 inhibitors is not associated with an increased risk of urinary tract infection.

A relatively rare but severe adverse effect is euglycemic ketoacidosis. Diagnosis is challenging as glycemia may be normal or only mildly elevated, and symptoms are non-specific. Prevention is important, and patients should be advised to maintain appropriate fluid intake; ensure adequate carbohydrate intake and avoid low-carbohydrate diets; avoid skipping insulin and skipping meals; temporary discontinuation of SGLT2 inhibitors may be wise in situations of acute illness, vomiting, diarrhea, inability to eat or drink, and before an elective surgical or invasive procedure (9). Treatment relies on drug discontinuation, restoration of extracellular fluid volume, and insulin supplementation; alkali therapy might be useful in patients with CKD and in those with severe acidemia.

Mild volume depletion is also frequent at the start of SGLT2-i. This is welcome in most patients but it is important carefully assess fluid balance, consider initially decreasing the dose of diuretics, especially if high, and monitor volume status after treatment initiation, especially in high risk patients such as the elderly, severe heart failure and severe CKD patients (9).

Finally, SGLT2 inhibitors cause a modest decrease in eGFR after initiation, resulting from improved glomerular hemodynamics. Decrease in eGFR is reversible, does not preclude long-term benefits on eGFR, and should not prompt drug discontinuation (9).

A last point deserves a mention here: whereas diuretics, commonly used in the management of heart failure and CKD patients increase uric acid plasma level, SGLT2-i on the contrary decrease the uric acid level. Thus, it should not come as a surprise that a recent large observational study showed that being under an SGLT2-i independently reduced the risk of gout in diabetics in Taiwan (10).

CONCLUSION

SGLT2-i are now widely recommended by global/international guidelines as part of the standard of care of both diabetics and non-diabetics in heart failure and albuminuric chronic kidney disease, because these drugs are safe and effective. The key challenge for the coming years will be to make sure that the broad population of patients susceptible to benefit from SGLT2-i is actually treated. Additional ongoing trials may further broaden in the near future the target populations.

REFERENCES

1. Oguz F, Demoulin N, Thissen JP, Jadoul M, Morelle J. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 to slow the progression of chronic kidney disease. Acta Clin Belg. 2022 Aug;77 (4):805-814. doi: 10.1080/17843286.2021.1966583.
2. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2022;386 (21):2024-2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011.
3. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF *et al*. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022;400 (10354):757-767. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42 (36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Mark N Belkin, Adam S Cifu, Sean Pinney. Management of Heart Failure. JAMA 2022 Sep 15. doi: 10.1001/jama.2022.16667.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375 (4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al*. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380 (24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383 (15):1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
9. De Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, *et al*. Executive summary of the 2020 KDIGO diabetes management in CKD guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. Kidney Int. 2020; 98 (4):839–848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
10. Mu-Chi Chung , Peir-Haur Hung , Po-Jen Hsiao, Laing-You Wu, Chao-Hsiang Chang , Ming-Ju Wu, *et al*. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. JAMA Netw Open 2021 Nov 1;4 (11):e2135353. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35353.

CORRESPONDANCE

PR. MICHEL JADOUL
Division of Nephrology
Cliniques universitaires Saint-Luc
Université catholique de Louvain
Brussels, Belgium

POUR LES ADULTES, LES ADOLESCENTS ET LES ENFANTS DÈS L'ÂGE DE 6 ANS AVEC UN DIABÈTE DE TYPE 1 OU DE TYPE 2 NÉCESSITANT UNE INSULINE BASALE[1]

Toujeo®

Votre insuline basale dès le départ[1]

Aidez vos patients à trouver **un équilibre entre la réduction de l'HbA_{1c} et le risque d'hypoglycémie**[1-7]

•

Avec un profil **glycémique** plus stable sur 24 heures[1,8*]

•

Flexible dans l'horaire d'administration (+/- 3 heures)[1]

Aidez vos patients à prendre le départ qu'ils méritent[1]

Toujeo® SoloSTAR®
(insuline glargine 300 unités/mL)

Toujeo® DoubleSTAR®
(insuline glargine 300 unités/mL)

Toujeo® est indiqué dans le traitement du diabète sucré chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.[1] Veuillez consulter le résumé des caractéristiques de Toujeo® à l'adresse **www.mysanofi.be/fr-BE/diabetes/toujeo** pour obtenir des renseignements sur les contre-indications, les mises en garde et précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie et les conditions d'utilisation clinique. SmPC disponible sur demande.

*Dans les analyses PK/PD à l'état d'équilibre dans le DT1, Toujeo® a montré un effet hypoglycémiant plus stable et prolongé par rapport à l'insuline glargine 100 unités/mL.[1,8]

Références : 1. Toujeo® European Summary of Product Characteristics 11/2020. 2. Home PD, *et al. Diabetes Care* 2015;38(12):2217-2225. 3. Matsuhisa M, *et al. Diabetes Obes Metab* 2016;18(4):375-383. 4. Danne T, *et al. Diabetes Care* 2020;43(7):1512–1519. 5. Riddle MC, *et al. Diabetes Care* 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, *et al. Diabetes Care* 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, *et al. Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, *et al. Diabetes Care* 2015;38(4):637-43.

Sanofi Belgium, MAT-BE-2200656, 1.0, 09/22

sanofi

NOTES

F. Banting et Ch. Best sont-ils vraiment les « découvreurs » de l'insuline il y a 100 ans ? Synthèse d'une relecture de l'histoire

Martin Buysschaert[1], Alberto de Leiva-Hidalgo[2]

Are F. Banting and Ch. Best really the "discoverers" of insulin 100 years ago? Synthesis of a rereading of history

The aim of this article has been to revisit the history of the discovery of insulin, "officially" attributed to F.G. Banting and Ch. Best. The first administration of their pancreatic extract to humans was performed in January 1922 in Toronto. In reality, history has made these two names sacred, whereas others, in Canada and Europe, have also contributed in a decisive way to this discovery. Given this context, we wish to untangle the skeins by describing the essential role and major impact of other researchers from both Canada (J. Macleod and J.B. Collip) and Europe (M. Gley in France, G. Zuelzer in Germany, and N. Paulescu in France and Romania).

This article thus primarily seeks to "render to Caesar what belongs to Caesar".

KEY WORDS

Diabetes, insulin discovery, Toronto, Europe, pioneers

L'objectif de l'article est de revisiter l'histoire de la découverte de l'insuline, attribuée « officiellement » à F.G. Banting et Ch. Best. La première administration de leur extrait pancréatique chez l'homme fut effectuée en janvier 1922 à Toronto. En réalité, l'histoire n'a sacralisé que ces deux noms, alors que d'autres, au Canada et en Europe, ont aussi contribué de manière déterminante à cette découverte. Dans ce contexte, nous souhaitons démêler les écheveaux en décrivant le rôle essentiel et l'impact majeur d'autres chercheurs au Canada (J. Macleod et J.B. Collip) et en Europe (M. Gley en France, G. Zuelzer en Allemagne et N. Paulescu en France et en Roumanie). L'article veut ainsi « rendre à César ce qui appartient à César ».

INTRODUCTION

En ce début de 20e siècle, le diabète « maigre » (diabète de type 1) est une maladie mortelle. En quelques mois… Le seul traitement est la prescription d'un régime de « famine » dit « diète absolue », mis au point aux Etats-Unis et recommandé à ses malades par le docteur F.M. Allen (1879-1964). Il signifie pour un (jeune) patient une restriction calorique drastique limitant l'apport à 300 kcal/j en phase d'acidocétose et à 1200 kcal en période de « croisière ». Cette approche thérapeutique permettait, certes, de retarder quelque peu l'évolution (inexorable) de la maladie mais au prix d'une cachexie, d'une dégradation de l'état général et d'une perte de la qualité de vie résiduelle (1). Dans ce contexte mortifère, la découverte de l'insuline en 1921 est donc saluée, à juste titre, comme l'un des progrès les plus extraordinaires de la médecine. Elle fait passer le diabète de type 1 d'une pathologie aiguë rapidement fatale à une maladie chronique que l'évolution progressive des traitements insuliniques permettra, avec le temps, de mieux en mieux maîtriser.

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 369-374

MOTS-CLÉS ▶ Diabète, découverte de l'insuline, Toronto, Europe, pionniers

Ceci étant, l'identité des chercheurs à qui revient le mérite de cette découverte fondamentale a donné lieu à vifs débats et controverses (2,3,4). L'histoire a sacralisé les noms de deux chercheurs canadiens, Frédéric Banting et Charles Best. La lecture d'une littérature récente sur le sujet suggère néanmoins que la réalité des faits est quelque peu différente (2,3,5,6,7) …

L'objectif de cet article est de revisiter, dans ses nuances, la saga de cette découverte remarquable. La première partie sera consacrée à la version « officielle », c'est-à-dire au parcours scientifique de l'équipe canadienne de F. Banting à Toronto, honoré par le Prix Nobel en 1923. La seconde partie ciblera davantage les avancées dans le domaine d'autres chercheurs, restés dans l'ombre, dont l'impact et les dividendes thérapeutiques n'ont pas toujours été (et ne sont toujours pas) reconnus par la communauté médicale à l'aune de leur valeur.

LA VERSION « OFFICIELLE »

L'ÉPOPÉE CANADIENNE ET SES ACTEURS : 1920-1922

F. Banting, né en 1891 à Alliston (Ontario, Canada), est proclamé médecin orthopédiste en 1920, après des études interrompues en 1915 (par un engagement dans l'armée canadienne sur le front de la première guerre mondiale) et terminées après le conflit. C'est la lecture (par hasard) d'un article rédigé par Mason Barron, professeur à l'Université du Minnesota, qui l'amène indirectement en 1920 à s'intéresser au diabète… M. Barron décrivait dans sa publication qu'une lithiase pancréatique amenait une atrophie des acinis sans lésions des îlots de Langerhans. Banting en conclut, très rationnellement, qu'une ligature expérimentale des canaux excréteurs pancréatiques devrait permettre d'isoler, au sein de la glande, ce produit de sécrétion interne inconnu aux vertus antidiabétiques - qui avait néanmoins déjà été évoqué par d'autres chercheurs. Cette idée - et le projet de recherche subséquent - il les expose en juillet 1920 au Professeur J.J. Macleod, Directeur de l'Unité de Physiologie à l'Université de Toronto (UT). D'abord sceptique, il est finalement convaincu par la pertinence du projet « dans l'air du temps » … Il met alors à la disposition de Banting les moyens pour mener à bien sa recherche avec entre autres le local et les animaux de laboratoire (10 chiens…). Il lui fournit aussi l'aide d'un étudiant, C. Best (1899-1978) qui fut d'abord Sergent dans l'armée canadienne avant d'obtenir un Baccalauréat en Physiologie et Biochimie à l'âge de 22 ans. Le binôme F. Banting et C. Best est ainsi constitué avant un départ programmé de Macleod en Europe où il séjournera plusieurs mois.

Les premières expériences de Banting et Best sur les chiens diabétiques sont autant d'échecs. Ce n'est guère étonnant sachant que ni l'un ni l'autre n'ont une compétence dans le champ complexe de la recherche expérimentale. Aucun résultat vraiment significatif n'est enregistré malgré de nombreuses tentatives (et de nombreux chiens)… Il faut attendre le retour d'Europe le 21 septembre 1921 de Macleod pour rediscuter les protocoles et mettre en place une recherche plus structurée et mieux construite. Ceci amènera rapidement tensions et conflits entre les trois protagonistes, en particulier entre Banting et son mentor. La nouvelle approche expérimentale portera cependant rapidement ses fruits. Ce que le trio met en évidence le 10 novembre 1921, c'est que l'injection à un chien diabétique d'un extrait pancréatique (EP) est associée à une réduction significative des glycémie et glycosurie. Banting et Best postuleront – logiquement – que leur EP contient ce fameux principe antidiabétique qu'ils appelleront islétine (et que Macleod appellera insuline en avril 1922). Les données et résultats sont publiés par Banting et Best sous le titre « The Internal Secretion of the Pancreas », dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* le 5 février 1922 (8). Même si l'article contient de nombreuses erreurs (!), il est pour le groupe de l'UT un premier pas dans la conquête du saint Graal… En décembre 1921, pour consolider et optimiser les résultats, Macleod invite à Toronto en année sabbatique un biochimiste d'excellence, J.B. Collip (1892-1965), Professeur à l'Université d'Alberta, avec comme mission principale de tenter de « purifier » l'EP mis au point par Banting et Best et d'isoler l'islétine.

C'est le 11 janvier 1922 que Léonard Thompson, un jeune diabétique de type 1 âgé de 14 ans, reçoit par voie sous-cutanée des injections de l'EP mis au point par Banting et Best. C'est le docteur E. Jeffrey, interne dans le Département de Médecine Interne des Professeurs D. Graham et W.R. Campbell à l'UT qui effectuera l'injection (7.5ml de l'EP dans chaque fesse). C'est malheureusement un échec patent : il n'y a guère de bénéfice clinique ou biologique constaté – et un abcès fessier se développe à l'endroit d'un des sites d'injection. La suite sera conditionnée par l'impact déterminant de J.B. Collip. Il réussit le 19 janvier 1922 à « décontaminer » l'EP de Banting et Best dans une solution d'alcool à 90% et à précipiter ainsi » l'hormone anti-diabétique ». L'avancée est majeure ! C'est cet extrait de « seconde génération » qui sera injecté à partir du 23 janvier 1922, à nouveau à L. Thompson. Cette fois, les résultats sont spectaculaires - et l'histoire les gravera dans le marbre. La glycémie de L. Thompson chute de 520 à 120 mg/dl, la glycosurie de 71 à 5 g/24h et la cétonurie se négative. Au cours du mois de février 1922, six autres patients bénéficieront de ce nouveau traitement « miracle ».

Ces données cliniques seront publiées en mai 1922 par Banting *et al.* dans le *Canadian Medical Association Journal* (9). Macleod et Graham ne cosigneront pas l'article.

L'ÉPOPÉE CANADIENNE ET SES ACTEURS APRÈS FÉVRIER 1922

Les résultats spectaculaires des premiers traitements insuliniques suscitent dans le monde une vague d'enthousiasme. La découverte fait la « Une » des journaux. Le consensus est évident : c'est une percée majeure dans l'histoire de la médecine qu'ont permis les travaux du quatuor de chercheurs canadiens et de leurs collègues cliniciens de l'UT .

En parallèle, dans un champ moins médico-médical, plusieurs évènements vont attiser les dissensions entre les membres de l'équipe. Il y a d'abord la présentation des résultats par Macleod lui-même le 3 Mai 1922 à Washington à l'*Association of American Physicians*, à laquelle Banting et Best refusent par principe d'assister (10). Il y a ensuite – et surtout – l'attribution du Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1923 à Banting et Macleod (alors que d'autres auraient pu logiquement revendiquer cette distinction… cfr *supra*). Banting ne peut plus « voir » Macleod qui l'exaspère et, dans ce contexte hostile, il partagera ostensiblement son prix avec son partenaire de binôme C. Best. Quant à Macleod – qui fut le véritable coordonnateur du projet canadien – il le partagera plus sereinement avec J.B. Collip, lui rendant ainsi l'hommage qu'il méritait.

Heureusement, par-delà les conflits de personnes, « l'insulinothérapie » peut être proposée à de plus en plus de malades…. Macleod prend une part prépondérante dans la mise en place et l'organisation pratique du traitement. Dès juin 1923, une collaboration entre l'UT et Eli Lilly avec G. Walden et G. Clowes permettra d'améliorer encore le produit final en termes de pureté et de stabilité avec, en aval, une commercialisation à plus grande échelle de l'Iletin®. Cela grâce aussi au dynamisme sur le terrain des deux cliniciens « de la première heure », Campbell et Fletcher. Fin 1923, plus de mille patients au Canada et aux Etats-Unis auront bénéficié du « miracle » thérapeutique. C'est aussi en 1923 que l'insuline deviendra disponible au Danemark grâce à A. Krogh, Professeur de Physiologie à Copenhague et ancien Prix Nobel, dont l'épouse diabétique était traitée par le docteur H.C. Hagedorn. Ils rencontreront à Toronto Macleod et obtiendront son accord pour une licence de production d'insuline en Scandinavie. Ils développeront une technique d'extraction qui leur sera propre, puis combineront l'insuline à la protamine…. L'histoire progresse encore ! Ils seront les fondateurs du Nordisk Insulin Laboratorium.

LES AUTRES VERSIONS : L'AVANT BANTING ET BEST (OU « LES OUVRIERS DE LA PREMIÈRE HEURE »)

O. Minkowski, à Strasbourg, et E. Hedon à Montpellier, démontrent respectivement en 1889 et 1893 qu'une pancréatectomie chez l'animal provoque un diabète sucré et qu'une greffe de pancréas, à l'opposé, corrige cette hyperglycémie et ses symptômes. À partir de ces travaux originaux, ils postulent qu'au sein du pancréas, peut-être dans ces îlots décrits par P. Langerhans en 1869, il y a production d'une « sécrétion interne » qui régule physiologiquement le métabolisme des glucides.

Ils vont ainsi asseoir les fondations de l'édifice…D'autres pionniers, s'inspirant de ces observations fondamentales, vont poursuivre le travail, creuser le sillon et jouer ainsi un rôle essentiel dans la découverte de l'insuline.

1. En France, Marcel E. Gley (1857-1930)

M. Gley est professeur de Physiologie au Collège de France et à l'Université de Paris. Sur base d'expériences chez le chien pancréatectomisé, il postule la présence au sein de résidus de pancréas fibrosé d'origine animale d'une substance aux effets anti-diabétiques au vu de l'observation d'une réduction de la glycosurie après injection de cet extrait. Ce constat original, il le collige en 1905 dans une lettre adressée au Secrétariat de la Société de Biologie (Paris), document qui ne sera rendu public, à sa demande, qu'en décembre 1922. Il décrivait dans ce courrier ses principaux résultats et concluait qu'il était essentiel d'identifier cette substance inconnue pour en comprendre le mécanisme d'action.

2. En Allemagne, G.L. Zuelzer (1870-1949)

G.L.Zuelzer est la seconde personnalité qui jouera un rôle déterminant dans la découverte de l'insuline… Médecin à l'Université Friedrich Wilhelm à Berlin, il publie en 1907 ses premiers résultats. Il décrit, lui aussi, que l'administration parentérale d'un EP d'origine animale réduisait la glycosurie de chiens pancréatectomisés mais aussi celle de malades diabétiques. Huit patients, dont un enfant de six ans (qui décédera quelques semaines plus tard par manque d'EP !) bénéficient de ce « traitement ». Il observe une réduction des glycosurie et acétonurie chez une majorité d'entre eux. Au prix hélas d'effets secondaires importants (fièvre, myalgies, vomissements). Zuelzer persiste malgré ces écueils. Avec la mise au point d'un nouvel EP qu'il appelle Acomatol, il démontre aussi l'importance de la répétition des injections toutes les trois heures pour maintenir l'effet hypoglycémiant. En 1912-1913, Zuelzer, alors responsable du Département de Médecine Interne au Hasenheid Hospital à Berlin, signe un contrat avec la Société Hoffman-Laroche visant d'une part à améliorer les caractéristiques physico-chimiques de l'Acomatol (qui induisait des hypoglycémies sévères chez l'animal) et d'autre part à commercialiser cet EP. Zuelzer, si proche du but, devra malheureusement renoncer à poursuivre ses travaux en raison d'abord d'une mobilisation militaire en 1914 puis, après l'éclaircie de la République de Weimar, au vu de l'avènement du national-socialisme et du nazisme. Ce

contexte politique l'oblige, lui citoyen allemand d'origine juive, à émigrer aux Etats-Unis où il décède en 1949 sans avoir repris ses recherches de précurseur de génie. Sa mobilisation en 1914 avait déjà sonné le glas du soutien de l'industrie à son projet thérapeutique.

3. En Roumanie, N. Paulescu (1869-1931)

N. Paulescu, né à Bucarest, après une scolarité brillante, étudie la médecine à Paris dès 1888. Etudiant d'excellence, il décroche d'abord un doctorat en Médecine puis d'autres en Sciences fondamentales. Son parcours de médecin et physiologiste l'amène à une recherche visant, entre autres, à isoler le mystérieux « principe » anti-diabétique contenu dans le pancréas, en collaboration avec d'autres dont son mentor Etienne Lancereaux (1829-1910) (qu'il fréquente comme externe à l'Hôtel-Dieu de Paris…). De retour à Bucarest en 1900, il est nommé professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine. La première guerre mondiale, et un état de santé fragile, perturbent ses activités et empêchent la diffusion internationale de ses travaux, effectués entre 1916 et 1919. Ils ne seront présentés et publiés qu'en 1921. En résumé, l'injection par voie intraveineuse à l'animal rendu diabétique par pancréatectomie d'un extrait aqueux de pancréas qu'il appelle Pancréine , provoque une réduction (temporaire) de l'hyperglycémie, de la glycosurie, de l'urée et des corps cétoniques. Paulescu démontre que cet effet hypoglycémiant est dose-dépendant. Il est observé dès l'injection de l'EP dans une veine jugulaire ou portale ; il est maximal après 2h et se maintient pendant environ 12h. L'administration à ces animaux diabétiques d'une solution physiologique ou d'un concentré splénique (groupe contrôle) n'a aucun effet, comme indiqué dans le Compte-rendu des Séances de la Société de Biologie (23 juillet 1921) (11) et dans les Archives Internationales de Physiologie (août 1921). La pancréine ne sera cependant pas utilisée en clinique, eu égard aux effets secondaires.

En parallèle, l'ouverture intellectuelle de Paulescu et son brio l'amènent à mener des investigations fondamentales en endocrinologie générale, en particulier la description d'une technique d'hypophysectomie chez l'animal qui sera validée et adaptée par H. Cushing. En collaboration avec Lancereaux, il publiera en 1930 un traité de Médecine en quatre tomes (3870 pages) où il développera dans un chapitre ses données et résultats concernant la sécrétion interne anti-diabétique du pancréas (12).

Au-delà de la médecine, il est légitime de ne pas gommer les choix politiques à l'extrême droite de Paulescu. Dans cette ligne, il est ressorti de ses engagements et écrits des prises de position univoques antisémites (13). Au moment où il allait être honoré solennellement en 2003 à Paris, à l'occasion d'un Congrès de l'*International Diabetes Fédération* (IDF) furent publiés, « la veille » de la réunion, une mise en garde du Centre Simon Wiesenthal et, dans le « Le Monde » du 26 août 2003, un article signé par N. Weill, intitulé « Paris manque d'honorer l'inventeur antisémite de l'insuline ». Dans ce contexte, comme rapporté et justifié par G. Slama dans une lettre au Lancet, l'inauguration d'un buste aux côtés d'E. Lancereaux dans la cour de l'Hôtel-Dieu de Paris a été aussitôt annulée (14).

LA SUITE DES ÉVÈNEMENTS

AU CANADA…

L'attitude de l'équipe canadienne, en particulier celle de Banting et de Best, quant à la découverte de l'insuline, fut très identitaire. Elle est restée leur pré carré… Dans leur publication *princeps* de 1922, Banting et Best citeront, certes, Paulescu mais en lui faisant dire l'inverse de ce qui était écrit… Best, en 1969, dans une lettre au Professeur Pavel à Bucarest regrettera cette erreur qu'il attribuera à sa connaissance médiocre de la langue française et/ou à des erreurs de traduction ! Jamais néanmoins, il ne reconnaîtra en public cette maladresse politico-sémantique. Dans son discours au Prix Nobel, Banting ne mentionnera qu'incidemment le nom des pionniers. Bien qu'en filigrane, Macleod manifestera davantage de rigueur et honnêteté scientifique.

Au cours des années qui suivent les premiers honneurs et ors, Banting et Best vont progressivement « confisquer » à leur avantage la découverte de l'insuline en occultant les rôles (pourtant essentiels) de Macleod et de Collip. Par ailleurs, dès 1923, les autorités politiques du Canada et certaines institutions académiques vont ancrer ce point de vue, en orchestrant des campagnes d'information (ou de désinformation ?) attribuant sans nuance la découverte de l'insuline au binôme Banting et Best. Confronté à cette injustice, Macleod quitte Toronto en 1928 et retourne à l'Université d'Aberdeen, son *Alma Mater*. Quant à Collip, il poursuit hors les murs de l'UT une carrière brillante dans d'autres champs de recherche en endocrinologie, d'abord à Edmonton puis à partir de 1928 à l'Université McGill à Montréal où son impact scientifique restera majeur dans d'autres domaines, comme celui de la parathormone.

Banting occupe dès 1923 la chaire de Physiologie à l'UT. En 1940, il s'engage dans l'armée canadienne et, en mission secrète, décédera en 1941 dans un accident d'avion au-dessus de Terre-Neuve. Quant à Best, personnalité très charismatique, il sera promu à l'âge de 29 ans professeur de Physiologie à Toronto à la place de Macleod. Après le décès de Banting, il restera le héraut infatigable porteur du message univoque à ses yeux de la découverte de l'insuline par Banting et lui-même. Avec, même en 2022, un certain succès….

EN EUROPE…

La décision par son Comité d'attribuer le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine à Banting et MacLeod a fait l'objet de nombreuses polémiques, non seulement au Canada (en interne) mais aussi en Europe avec, entres autres, des réactions et protestations indignées d'autres candidats potentiels comme Zuelzer et Paulescu… Malgré plusieurs demandes d'éminentes personnalités de la communauté scientifique en Europe, le nom de ces pionniers et ouvriers de la première heure – et la portée de leurs travaux - n'ont jamais été vraiment réhabilités. En septembre 2005, l'IDF organisait à Delphes un symposium international consacré à la découverte de l'insuline « Who discovered insulin ? ». Il était organisé, à la demande des professeurs K.G.M.M. Alberti et P. Lefèbvre, après l'annulation en 2003 de la cérémonie à l'IDF (15). À l'issue de cette réunion, à laquelle participait le coauteur de cet article, A. de Leiva, il n'y eut cependant ni vote, ni prise de position officielle (13) … !

Il est intéressant de conclure en citant M. Bliss qui écrit dans son remarquable ouvrage que « les résultats obtenus par Banting et Best en février 1922 n'étaient en rien supérieurs à ceux de Zuelzer et Paulescu ». En d'autres mots, il « cassait » le mythe (5)…

Si la découverte de l'insuline est définie indirectement par une diminution de la glycosurie et/ou de l'hyperglycémie après l'injection d'un extrait pancréatique, le mérite en revient aux pionniers comme Gley, Zuelzer et Paulescu. Si cette définition implique une réduction de glycémie chez le sujet diabétique, il faut alors magnifier le nom de Zuelzer. Si on considère comme définition l'injection chez un malade diabétique d'un extrait purifié avec réduction de la glycémie sans effets secondaires à court et long terme – et la mise en place d'un programme thérapeutique structuré – ce sont Banting et Best mais aussi, à part entière, Macleod et Collip qui doivent être honorés par l'histoire.

Quoi qu'il en soit, par-delà la médiocrité des querelles et des ego, les années 1921 et 1922, ont été une révolution dans l'histoire de la médecine (16). L'ensemble des travaux, ceux des précurseurs avec l'Acomatol et la Pancréine et ceux du groupe de Toronto avec l'Islétine et l'Insuline, ont bouleversé la face du diabète grâce à un traitement qui allait rapidement s'affiner et évoluer vers une insulinothérapie de plus en plus performante (17)… Nous avons un devoir de mémoire pour tous ces protagonistes, en Europe et au Canada, qui doivent donc être considérés chacun comme acteur de génie - et non figurant. En d'autres termes, comme « co-découvreurs » d'une hormone qui a sauvé hier et sauve aujourd'hui des millions de vies.

RÉFÉRENCES

1. Schlienger JL. 1922 : the first year of insulin therapy. First prescribers and first patients treated. Médecine des Maladies Métaboliques.2022 ; 16 (1) : 98-104.
2. Lestradet H. La découverte de l'insuline. Bull. Acad. Natle. Med. 1996; 180: 437-448.
3. de Leiva-Hidalgo A, Brugues E, de Leiva-Pérez A. The true Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. In Jorgens V, Porta M : Unveilling Diabetes-Historical Milestones in Diabetology. Front Diabetes. Basel Karger, 2020, vol 29, pp 84-102.
4. Buysschaert M. A propos de la découverte de l'insuline il y a 100 ans : « vous avez dit par Banting et Best, vraiment ? ». Ama Contacts 119. 2021 :414-416.
5. Bliss M. The discovery of insulin. McClelland and Stewart Limited, Toronto, Canada, 1982.
6. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. Endocrinol Nutr.2011 ; 58 : 449-456.
7. de Leiva A. Organoterapia de la diabetes mellitus (1889-1923): la controversia de prioridades en torno al describrimiento de la hormona antidiabetica. Thèse de Médecine, Université de Valence, 2021.
8. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Labor Clin Med. 1922; 7: 256-271.
9. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Can Med Ass J. 1922 ; 2 : 141-146.
10. Macleod JJR. The source of insulin. J. Metab Res. 1922 ; 2 : 149-172.
11. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. CR Soc Biol. 1921 ; 85 : 555-557.
12. Lancereaux E, Paulescu NC. Traité de médecine. Paris. J.B. Baillère and Fils, 1906, 1908, 1912, 1930.
13. Schlienger JL. Découverte de l'insuline : quelle fut la contribution de Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) ? Médecine des Maladies Métaboliques.2017 ; 11 (7) : 664-669.
14. Slama G. Nicolae Paulescu. An international polemic. Lancet.2003 ; 362 : 1422.
15. Alberti G, Lefèbvre P. Paulescu: science and political views. Lancet. 2003 ; 362 : 2120.
16. Porta M. One hundred years ago : the dawning of the insulin era. Acta Diabetologica. 2021 ; 58 : 1-4.
17. Buysschaert M, Preumont V, Maiter D. L'insulinothérapie en 2021. Louvain Med 2021 janvier : 140 : 2-7.

AFFILIATIONS

1. Martin Buysschaert, Cliniques universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgique
2. Alberto de Leiva-Hidalgo , Institute of History of Medecine Lopez –Pinero, Universidad de Valencia and Fundacion DIABEM (Diabetes, Endocrinology and Metabolism), Barcelona, Spain

CORRESPONDANCE

PR (ÉM.) MARTIN BUYSSCHAERT
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles ; Belgique

La nouvelle génération de **NovoPen®**

Vos stylos à insuline connectés.
Où que vous soyez.

Découvrez tous les avantages des nouveaux stylos

novo nordisk®

BE22NP600006 - JAN 2022

NovoPen® 6
NovoPen Echo® Plus

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

NOTES

Spécialité BAQSIMI
Code CNK 4185682
Dosage 3mg
Conditionnement 1 poudre nasale - contenant unidose
Prix € PUBLIC (TVA INCL.) 65,19
Remboursement Cat. B ticket mod. intervention rég.: 12,10 € ticket mod. intervention maj.: 8,00 €

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Baqsimi 3 mg poudre nasale en récipient unidose **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque récipient unidose délivre de la poudre nasale contenant 3 mg de glucagon. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre nasale en récipient unidose (poudre nasale). Poudre blanche à blanchâtre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Baqsimi est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Adultes, adolescents et enfants* ***âgés*** *de 4 ans et plus* La dose recommandée est 3 mg de glucagon administrée dans une narine. *Personnes âgées* (≥ 65 ans) Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge. Les données concernant l'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de 65 ans et plus sont très limitées et absentes pour les patients de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale et hépatique* Aucune adaptation posologique n'est requise sur la base de la fonction rénale ou hépatique. *Population pédiatrique, 0 - < 4 ans* La sécurité et l'efficacité de Baqsimi chez les nourrissons et les enfants âgés de 0 à < 4 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie nasale uniquement. Le glucagon en poudre nasale s'administre dans une seule narine. Le glucagon est absorbé passivement à travers la muqueuse nasale. Il n'est pas nécessaire d'inhaler ni d'inspirer profondément après l'administration. **Instructions pour l'administration du glucagon en poudre nasale** Retirer le film plastique en tirant sur la bandelette rouge. Retirer le récipient unidose du tube. Ne pas appuyer sur le piston avant d'être prêt à administrer la dose. Tenir le récipient unidose entre le pouce et les doigts. Ne pas tester le dispositif avant utilisation, car il ne contient qu'une seule dose de glucagon et il ne peut pas être réutilisé. Insérer doucement l'embout du récipient unidose dans l'une des narines jusqu'à ce que le(s) doigt(s) touche(nt) l'extérieur du nez. Appuyer sur le piston jusqu'au bout. La dose est entièrement délivrée lorsque la ligne verte n'est plus visible. Si la personne est inconsciente, la tourner sur le côté pour éviter qu'elle ne s'étouffe. Après avoir administré la dose, le soignant doit contacter immédiatement une assistance médicale. Lorsque le patient a répondu au traitement, lui donner des glucides par voie orale pour reconstituer les réserves de glycogène hépatique et prévenir une récidive de l'hypoglycémie. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Phéochromocytome (voir rubrique 4.4). **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une augmentation du larmoiement (36 %), une irritation des voies respiratoires supérieures (34 %), des nausées (27 %), des céphalées (21 %) et des vomissements (16 %). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 1 selon les termes de la classification MedDRA par classes de systèmes d'organe et par fréquence. La catégorie de fréquence de chaque effet indésirable s'appuie sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables du glucagon en poudre nasale**

Classe de système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	Hyperémie oculaire Prurit oculaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation des voies respiratoires supérieures [a]		
Affections gastro-intestinales	Vomissements Nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Investigations		Augmentation de la pression artérielle systolique [b] Augmentation de la pression artérielle diastolique [b]	Augmentation de la fréquence cardiaque [b]

[a] **Irritation des voies respiratoires supérieures :** rhinorrhée, gêne nasale, congestion nasale, prurit nasal, éternuements, irritation de la gorge, toux, épistaxis et parosmie [b] **Augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle :** d'après l'évaluation des constantes vitales. Les fréquences sont basées sur les modifications entre les valeurs avant traitement et celles après traitement. *Immunogénicité* Globalement, 5,6 % des patients ont développé des anticorps anti-glucagon sous traitement. Ces anticorps n'étaient pas neutralisants et n'ont pas entraîné de diminution de l'efficacité du glucagon. Par ailleurs, ils n'ont pas été associés à la survenue d'effets indésirables pendant le traitement. *Population pédiatrique* D'après les données issues des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants seraient identiques à ceux observés chez les adultes. 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.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail **:** crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/19/1406/001 EU/1/19/1406/002 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 16 décembre 2019. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** NA. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/ **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale.

Indication: Baqsimi® est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète.

Références: 1. SPC, Baqsimi® Eli Lilly (dernière version en vigueur).

baqsimi®
(glucagon) poudre nasale 3 mg

Lilly

Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments.
E.R. ELB – Rue du Marquis 1/4B – 1000 Bruxelles - PP-GN-BE-0023 - MARCH 2022

Saxenda®

liraglutide injection

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

Inclus : programme de suivi personnalisé d'un an pour vos patients adultes

Téléchargez l'application LIVA

Available on the App Store

GET IT ON Google Play

liva

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

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

Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition :** 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications :** Adultes : 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. Adolescents (≥ 12 ans) : Saxenda peut être utilisé en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant : une obésité (correspondant à un IMC ≥ 30 kg/m² chez les adultes selon les seuils internationaux - seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans (voir tableau)) et un poids corporel supérieur à 60 kg.

Âge (années)	IMC correspondant à 30 kg/m² pour les adultes selon les seuils internationaux	
	Garçons	Filles
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

Le traitement par Saxenda doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : *Adultes :* 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. *Adolescents (≥ 12 ans) :* Pour les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, un schéma d'escalade de dose similaire à celui utilisé pour les adultes doit être appliqué (voir tableau).

	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	

La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg (dose d'entretien) ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. 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 hypoglycémiants) 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 :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les adolescents à partir de 12 ans. La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. 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 adultes avec un surpoids ou une obésité présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9 %). Liste des effets indésirables rapportés chez les adultes : *Très fréquent :* maux de tête, nausées, vomissements, diarrhées, constipation. *Fréquent :* hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie - rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique), insomnie (principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement), vertiges, dysgueusie, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale haute, flatulences, éructation, distension abdominale, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, asthénie, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. *Peu fréquent :* déshydratation, tachycardie, pancréatite, vidange gastrique retardée (issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b), cholécystite, urticaire, malaise. *Rare :* réaction anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale. Description de certaines réactions indésirables chez les adultes : *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 ≤ 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 ≤ 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 diarrhées entraînant une déplétion hydrique. *Réactions allergiques :* Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des symptômes tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau. *Réactions au site d'injection :* Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. *Tachycardie :* Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda. *Population pédiatrique :* Lors d'un essai clinique conduit chez des adolescents obèses âgés de 12 ans à moins de 18 ans, 125 patients ont été exposés à Saxenda pendant 56 semaines. Dans l'ensemble, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents obèses ont été comparables à celles observées dans la population adulte. Les vomissements ont été deux fois plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes. Le pourcentage de patients rapportant au moins un épisode d'hypoglycémie cliniquement significative a été plus élevé avec le liraglutide (1,6 %) qu'avec le placebo (0,8 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'est survenu pendant l'essai. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/15/992/003 (5 stylos). **Date de mise à jour du texte** : 12/2021.

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.notifieruneffetindesirable.be.
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – pharmacovigilance@ms.etat.lu.

BE22SX00024 - MAR 2022

novo nordisk®

La chirurgie bariatrique : la guérison du diabète sucré de type 2 ?

Jean-Paul Thissen

Bariatric surgery: a cure for type 2 diabetes mellitus?

Obesity surgery or bariatric surgery has significantly grown over recent years. Given that obesity plays a key role in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus, it is no surprise that bariatric surgery, along with its impressive weight loss, has been shown to dramatically improve diabetes mellitus. The observation that numerous diabetic patients remain poorly controlled despite recent advances in drug therapy has been associated with an increased interest in this surgical approach to the treatment of diabetes mellitus. The primary purpose of this review has been to summarize the place of bariatric surgery within the therapeutic arsenal for type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS

Diabetes mellitus, obesity, bariatric surgery, gastric bypass, sleeve gastrectomy

La chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique s'est fortement développée au cours des dernières années. Comme l'obésité joue un rôle-clé dans la physiopathologie du diabète sucré de type 2, il n'est guère étonnant que la chirurgie bariatrique, qui induit une perte de poids impressionnante, améliore de façon spectaculaire le diabète sucré. Le fait que bon nombre de patients diabétiques demeurent mal contrôlés malgré les progrès récents de la pharmacothérapie suscite clairement l'intérêt pour cette approche chirurgicale du traitement du diabète sucré. Cette revue à pour but de résumer la place de la chirurgie bariatrique dans l'arsenal thérapeutique du diabète sucré de type 2.

TECHNIQUES CHIRURGICALES (FIGURE 1)

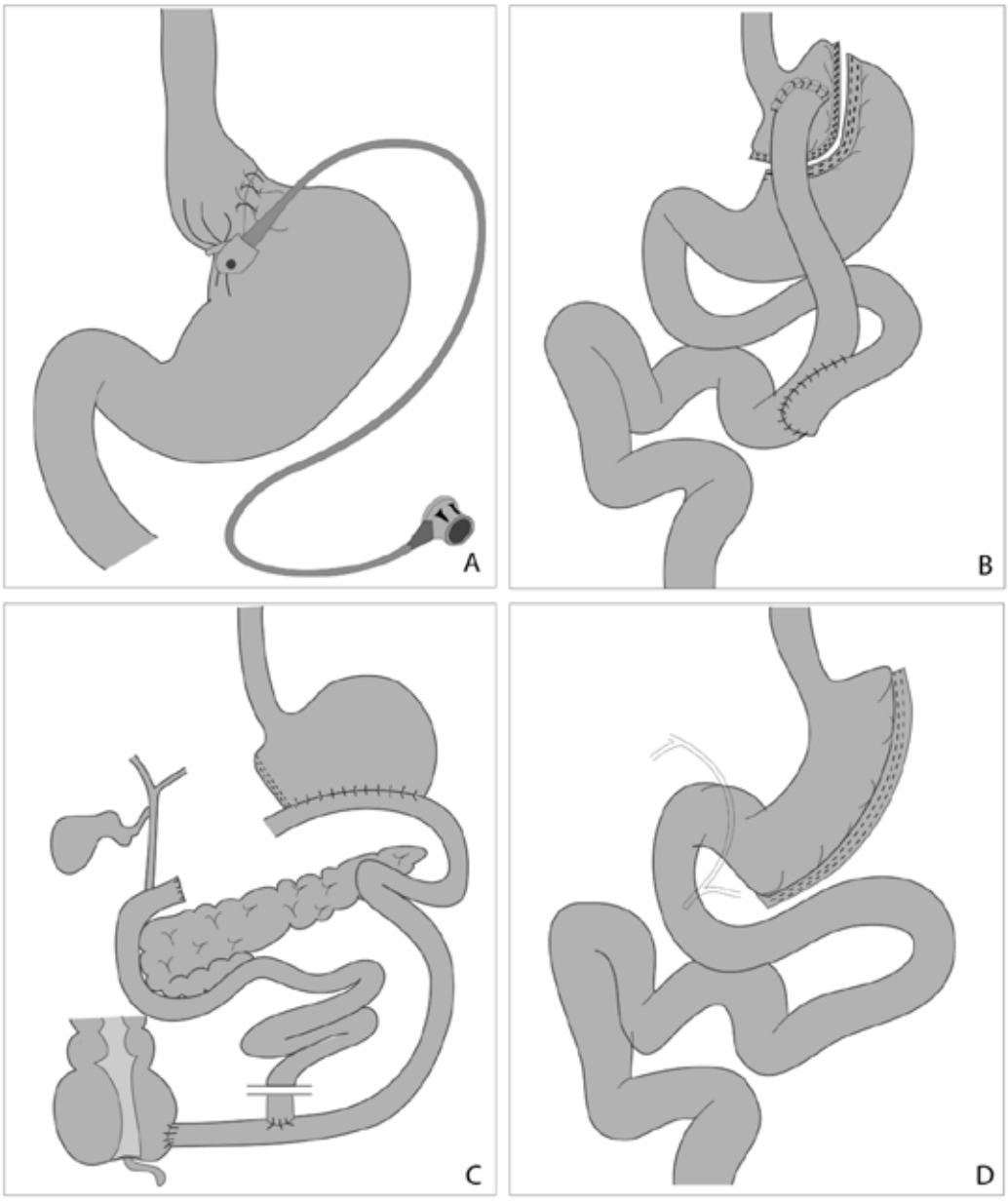
Les techniques sont souvent classées en restrictives et malabsorptives, ces dernières étant souvent plus efficaces sur la perte de poids. La technique de *l'anneau gastrique ajustable* par voie laparoscopique n'est quasiment plus utilisée. Elle a cédé la place à deux techniques, d'une part la dérivation ou « *bypass* » gastrique avec une anse de Roux montée en Y et d'autre part, la gastrectomie longitudinale ou « *sleeve* » gastrectomie. Dans le bypass gastrique, l'estomac est réduit à une petite poche de 30 ml qui est directement anastomosée à une anse du jéjunum proximal, « bypassant » ainsi l'estomac, le duodénum et une petite portion du jéjunum (75 cm à partir de l'angle de Treitz). L'anse bilio-pancréatique est anastomosée à l'intestin pour délimiter une anse alimentaire d'une longueur de 150 cm depuis l'anastomose gastro-jéjunale. Il s'agit d'une intervention mixte, mais surtout restrictive. La perte de poids, qui est de l'ordre de 50 % de l'excès de poids avec l'anneau, atteint ici environ 75% de l'excès pondéral.

Louvain Med 2022 Septembre; 141 : 375-381

MOTS-CLÉS ▶ Diabète sucré, obésité, chirurgie bariatrique, bypass gastrique, sleeve gastrectomie

Dans la gastrectomie longitudinale, une grande partie de l'estomac est réséquée pour transformer le réservoir en un tube ou une manche. Il s'agit d'une intervention purement restrictive. Bien que son efficacité sur le poids soit moindre en comparaison du « *bypass* », la « *sleeve* » doit son essor à la simplicité du geste chirurgical, à un faible taux de complications et de carences, et à la conservation du pylore qui limite le risque de dumping. Le « *bypass* » gastrique et la « *sleeve* » gastrectomie représentent de loin la majorité des interventions bariatriques réalisées en Belgique. D'autres interventions très malabsorptives ont été développées comme par exemple la dérivation biliopancréatique, mais elles restent relativement peu pratiquées.

FIGURE 1. PRINCIPALES INTERVENTIONS DE CHIRURGIE BARIATRIQUE



A. Anneau gastrique ajustable ; B. Bypass gastrique (anse en Y selon Roux) ; C. Dérivation bilio-pancréatique (« Scopinaro »); D. Gastrectomie longitudinale (« sleeve gastrectomy »).

EFFET SUR LE CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE

L'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur l'équilibre glycémique a d'abord été mis en évidence dans une méta-analyse comprenant pas moins de 621 études et 135 246 patients, dont 23 % de diabétiques type 2 (1). L'âge moyen des patients était de 40 ans et l'IMC (indice de masse corporelle) moyen de 48 kg/m^2. Après chirurgie, la perte de poids obtenue était de 56% de l'excès de poids et la rémission du diabète sucré était observée dans 78% des cas. Ces résultats étaient maintenus au moins deux ans. Cette méta-analyse présente cependant certaines limitations. Dans certaines études, les critères de diabète sucré étaient mal précisés. La durée et surtout la sévérité du diabète sucré (HbA1c, type de traitement, ...) n'étaient pas toujours connues. Enfin, il s'agissait le plus souvent d'études rétrospectives non randomisées. Depuis lors, plusieurs études prospectives randomisées ont montré que la chirurgie bariatrique, en particulier le « *bypass* » gastrique, améliore l'équilibre glycémique (HbA1c), réduit le recours aux médications antidiabétiques, et induit dans certains cas la rémission diabète sucré définie par une HbA1c < 6.5 % pendant > 1 an sans médications hypoglycémiantes (2, 3). Une analyse groupée (ARMMS-T2D) de toutes les études prospectives randomisées réalisées chez les diabétiques (256 patients avec un âge moyen de 50 ± 8,3 ans, IMC 36,5 ± 3,6 kg/m^2 et durée du diabète 8,8 ± 5,7 ans) montre une rémission du diabète chez 37.5 % à 3 ans contre 2.6 % avec un traitement médical. Le pourcentage de patients utilisant des médicaments pour contrôler la glycémie, mais également l'hypertension et la dyslipidémie est réduit après la chirurgie bariatrique (4).

Plusieurs facteurs prédictifs de la rémission du diabète sucré en réponse à la chirurgie bariatrique ont été identifiés (Tableau 1). Ceux-ci ont été intégrés dans un index de prédiction de rémission du diabète sucré appelé AdDia-Rem (5, 6). Plus récemment, d'autres facteurs associés à la rémission du diabète ont été identifiés, comme la présence d'une stéatose hépatique (7) et un phénotype de diabète sévèrement insulino-résistant (8). À l'inverse, la présence d'une altération de la fonction rénale (9) et l'absence de certaines espèces bactériennes dans le microbiote intestinal (10) sont associées à une plus faible probabilité de rémission. La durée de la rémission du diabète sucré induite par la chirurgie est mal connue (11). Dans l'étude rétrospective de Arterburn (12), la durée médiane de rémission est de 8.3 années. Le taux de récidive du diabète sucré après « *bypass* » est de 35% cinq ans après la rémission. La récidive du diabète sucré apparaît souvent liée à la reprise de poids et est plus fréquente si le patient bénéficiait au préalable d'une insulinothérapie. La chirurgie bariatrique peut non seulement induire la rémission du diabète sucré, mais elle peut aussi le prévenir. Ainsi, dans l'étude SOS, chez les patients indemnes de diabète lors de l'intervention, la chirurgie bariatrique réduisait l'incidence de diabète sucré de 8 fois à 2 ans et de 3.5 fois à 10 ans dans le groupe chirurgical par rapport au groupe médical (13, 14).

TABLEAU 1. FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉMISSION DU DIABÈTE SUCRÉ APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

Courte durée d'évolution du diabète
HbA1c proche de 7%
Absence d'insulinothérapie Bonne fonction beta résiduelle Phénotype très insulino-résistant
Perte de poids importante
Dérivation > bypass > sleeve
Jeune âge
Absence de complications du diabète Bonne fonction rénale
Distribution gynoïde du tissu adipeux Microbiote

La chirurgie bariatrique va imposer une adaptation du traitement anti-diabétique. Ainsi, la posologie des médications à risque d'hypoglycémie en particulier l'insuline et les sulfonylurées doit souvent rapidement être réduite. La metformine peut être réintroduite une fois passée la période postopératoire immédiate. Il n'y a pas de contre-indication à poursuivre si nécessaire les analogues du GLP-1 et les DPP4i ou gliptines. Par contre, la prudence s'impose avec les sGLT2i ou gliflozines vu le risque de déshydratation et d'acidocétose euglycémique. Le traitement sera adapté sur base du monitoring régulier de la glycémie capillaire et non de l'HbA1c vu l'amélioration parfois brutale de la glycémie. L'attitude thérapeutique à terme sera dictée par HbA1c de départ et celle visée selon les objectifs habituels. L'insulinothérapie ne sera jamais interrompue en cas de diabète sucré de type 1.

IMPACT SUR LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE SUCRÉ ET LA MORTALITÉ

Outre l'amélioration de l'équilibre glycémique, la chirurgie bariatrique améliore le contrôle de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies, en particulier l'hypertriglycéridémie avec HDL-C bas. Elle améliore donc l'ensemble des paramètres du syndrome métabolique. Il n'est donc guère étonnant qu'elle réduise aussi l'incidence des complications macro- et micro-vasculaires liées au diabète sucré (15-17) dans des études de cohorte. Les événements tant coronariens que cérébro-vasculaires sont réduits après chirurgie bariatrique. De façon rassurante, l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique ne semble pas induire ou aggraver la rétinopathie diabétique (18). L'impact de la chirurgie bariatrique sur la néphropathie a été moins étudié. Cependant, en cas de rémission du diabète sucré, l'albuminurie régresse (19). Le déclin de la filtration glomérulaire est atténué après « *bypass* » (17). La stéatose hépatique et le syndrome d'apnées du sommeil bénéficient aussi largement de ce type de chirurgie. Au-delà de la régression des comorbidités, la chirurgie bariatrique réduit également la mortalité. Ceci a été démontré de façon rétrospective dans plusieurs études dans la population globale (20) mais aussi chez les sujets diabétiques (21). Aucune de ces études n'étaient cependant randomisées.

BYPASS OU SLEEVE ?

Les études randomisées les plus récentes montrent que le « *bypass* » induit la rémission du diabète plus souvent que la « *sleeve* » mais moins souvent que la dérivation biliopancréatique (4, 17, 22, 23). Ces différences pourraient s'expliquer par une perte de poids plus importante obtenue avec la dérivation biliopancréatique et moindre avec la sleeve. Même si le taux d'HbA1c atteint est semblable avec le « *bypass* » et la « *sleeve* » dans certaines études, le recours aux antidiabétiques est moindre après « *bypass* » (25%) qu'après la « *sleeve* » (45%) (22). En particulier, l'abandon de l'insulinothérapie est plus fréquent après « *bypass* » qu'après « *sleeve* » (24). En outre, le risque de récidive est plus élevé après « *sleeve* » qu'après « *bypass* » (42 % vs 33%)(25). Tous ces éléments suggèrent que le « *bypass* » est probablement l'intervention de choix chez le patient diabétique de type 2, même si le risque de complications est en général plus élevé qu'après la « *sleeve* » (17).

MÉCANISMES DE L'EFFET ANTI-DIABÉTIQUE

Le diabète sucré de type 2 résulte essentiellement d'une altération progressive de la sécrétion d'insuline par la cellule B dans un contexte de résistance à l'insuline. L'amélioration voire la rémission du diabète sucré ne peut donc être obtenue que par le biais d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline et/ou de la sécrétion d'insuline. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline après chirurgie bariatrique est bien établie, que le sujet soit diabétique ou non et quel que soit le type d'intervention chirurgicale (26). Elle est proportionnelle à la perte de poids (27). La chirurgie bariatrique induit également une amélioration de la fonction de la cellule B chez les sujets diabétiques (28, 29). Pour certains, elle est modeste (30) et pour d'autres elle serait le facteur prédictif le plus important dans la rémission du diabète sucré (31).

Plusieurs mécanismes contribuent potentiellement à l'amélioration de l'homéostasie glucidique induite par la chirurgie bariatrique. Le mécanisme probablement le plus précoce est la réduction de l'apport calorique tandis que le mécanisme le plus important à long terme est la perte de poids elle-même (26, 32). Néanmoins, ces deux mécanismes n'expliquent probablement pas à eux seuls la rémission du diabète sucré (33). De nombreux mécanismes sont suspectés jouer un rôle dans l'amélioration du contrôle glycémique après chirurgie bariatrique (Tableau 2). Cependant, il est incontestable que la perte de poids joue directement ou indirectement un rôle majeur dans l'amélioration de la glycémie. En effet, pour une intervention donnée, le taux de rémission est proportionnel à l'ampleur de la perte de poids (34). La récidive est souvent favorisée par la reprise de poids. Enfin, certaines études montrent que la perte de poids peut rendre compte à elle seule de tous les bénéfices de la chirurgie bariatrique sur l'homéostasie glucidique. Ainsi, une perte de poids de 18% améliore la glycémie, la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline du foie,

du muscle et du tissu adipeux de façon similaire, qu'elle ait été obtenue par un régime hypocalorique, un anneau gastrique ou un « *bypass* » gastrique (27, 35-37). Le fait que ces différentes modalités thérapeutiques aboutissent au même résultat ne permet cependant pas de conclure que les mécanismes impliqués sont identiques.

COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

Selon les données les plus récentes (38), la mortalité périopératoire de la chirurgie bariatrique est de 0.2 %. Ce taux de mortalité est équivalent à celui de la cholécystectomie. Les complications sont observées dans 5 à 10 voire 15% des cas (39). Le risque dépend fortement du profil de risque du patient, mais surtout de l'expérience du chirurgien et du volume de chirurgie dans l'hôpital. Il semble accru par la présence du diabète sucré (40). Le risque de complications est plus élevé si le patient est de sexe masculin, âgé de plus de 45 ans, présente un IMC au-delà de 45 kg/m^2, une hypertension artérielle, un syndrome d'apnées du sommeil, une histoire de thrombo-embolie et d'altération fonctionnelle (41). Il faut distinguer les complications à court terme (< 30 jours) et à long terme (> 30 jours). À court terme, les complications les plus fréquentes sont les vomissements et les intolérances alimentaires. Avec le « *bypass* », les complications principales sont représentées par les hémorragies et les fistules. Dans tous les cas, les patients sont à risque de thrombo-embolie. À long terme, les complications les plus fréquentes avec le bypass sont surtout l'ulcère marginal, la sténose anastomotique et l'occlusion sur hernie interne. Comme avec toute perte de poids importante et rapide, il existe un risque accru de lithiase biliaire. Les complications digestives les plus fréquentes sont le dumping syndrome (avec le « *bypass* ») et le reflux gastro-oesophagien (avec la « *sleeve* »). Les déficiences nutritionnelles (protéines, fer, vit. B12, acide folique, calcium, vitamines liposolubles) sont plus rares avec la sleeve qu'avec le bypass. Une supplémentation de micronutriments est dès lors souvent nécessaire (42). La chirurgie bariatrique expose à un risque accru de fractures osseuses par ostéoporose. Par contre, le risque de cancer notamment digestif n'est pas augmenté.

SÉLECTIONS DES CANDIDATS

Le patient diabétique « idéal » pour la chirurgie bariatrique est un sujet jeune (< 65 ans), hautement motivé, avec une obésité de classe 2 au minimum (IMC ≥ 35 kg/m^2), atteint d'un diabète sucré de type 2 d'une durée d'évolution modérée (5-10 ans maximum), avec d'autres stigmates de syndrome métabolique et qui échoue à réduire son poids significativement ou dont l'équilibre glycémique reste insuffisant malgré un traitement non-insulinique optimal. La présence d'une cardiopathie sévère, d'une néphropathie avancée, d'un trouble du comportement alimentaire, d'un problème d'éthylisme, d'une affection psychiatrique non-contrôlée, ainsi que le manque de soutien social, de motivation ou de compréhension des risques et bénéfices de la procédure devraient par contre décourager le recours à ce type de chirurgie (43).

TABLEAU 2. MÉCANISMES POTENTIELS DE L'EFFET ANTIDIABÉTIQUE DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

Réduction de l'apport calorique
Perte de poids
Réduction de la glucotoxicité Sécrétion accrue d'hormones gastro-intestinales (GLP-1, PYY, OXM)
Déversement des nutriments dans l'iléon distal (« hindgut hypothesis »)
Bypass du duodénum (« foregut hypothesis »)
Réduction de la sécrétion de ghréline
Altérations de la production de cytokines, d'adipokines et de myokines
Augmentation de la production intestinale de glucose
Réduction de la graisse ectopique (foie et muscle)
Augmentation des sels biliaires circulants (via FGF-19)
Modification du microbiote intestinal

QUESTIONS EN SUSPENS

Malgré de nombreuses avancées, plusieurs questions restent non résolues (Tableau 3).

Néanmoins, la chirurgie bariatrique doit dès à présent être intégrée dans l'arsenal thérapeutique du diabète sucré de type 2. C'est probablement la raison pour laquelle, l'« American Diabetes Association » l'a incluse depuis 2009 dans les recommandations pour la prise en charge du diabète sucré de type 2. Malgré ces recommandations, cette modalité de traitement du diabète reste largement sous-utilisée : moins de 1% des patients diabétiques éligibles y auraient recours (44).

CONCLUSIONS

L'efficacité de la chirurgie bariatrique sur l'excès de poids et ses complications, en particulier le diabète sucré de type 2, est actuellement bien établie. L'amélioration de l'équilibre glycémique est surtout marquée avec les interventions qui court-circuitent certains segments du tube digestif et qui engendrent une perte de poids importante. Ces interventions améliorent toujours la sensibilité à l'insuline et probablement aussi sa sécrétion. À côté de la réduction des ingestats et de la perte de poids, d'autres mécanismes semblent également contribuer à la rémission du diabète sucré induite par la chirurgie bariatrique. La rémission ne peut être observée que si la masse des cellules B fonctionnelles est suffisante, soit probablement à un stade précoce de l'évolution de la maladie. Le bénéfice de la chirurgie bariatrique s'étend à la plupart des co-morbidités du syndrome métabolique. Il n'est donc guère étonnant qu'à long terme cette chirurgie soit associée à une réduction de la mortalité, notamment d'origine cardiovasculaire. Sur base de ces éléments, le recours à la chirurgie bariatrique doit clairement s'intégrer dans la stratégie du traitement du diabète sucré de type 2 chez les sujets obèses dont l'IMC dépasse 35 kg/m^2.

TABLEAU 3. QUESTIONS EN SUSPENS

Moment le plus opportun pour envisager la chirurgie chez un diabétique ?
Efficacité de la chirurgie sur le diabète de sujets avec un IMC < 35kg/m^2 ?
Rapport coût-bénéfice de la chirurgie dans le traitement du diabète ?
Place des nouvelles médications antidiabétiques par rapport à la chirurgie ?

RÉFÉRENCES

1. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009; 122(3):248-256.
2. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, *et al*. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(17):1577-1585.
3. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, *et al*. Bariatric Surgery vs. Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: Five Year Outcomes From a Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:1-11.
4. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, Goldfine AB, Kashyap SR, Simonson DC, *et al*. Diabetes Remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). Diabetes Care. 2022; 45(7):1574-1583.
5. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y, Comaneshter DS, Vinker S, Pecht T, *et al*. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia. 2017; 60:1892-1902.
6. Dicker D, Golan R, Aron-Wisnewsky J, Zucker JD, Sokolowska N, *et al*. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores. Obesity surgery. 2018; 29:796-804.
7. Vangoitsenhoven R, Wilson RL, Cherla DV, Tu C, Kashyap SR, Cummings DE, *et al*. Presence of Liver Steatosis Is Associated With Greater Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery. Diabetes Care. 2021; 44(2):321-325.
8. Raverdy V, Cohen RV, Caiazzo R, Verkindt H, Petry TBZ, Marciniak C, *et al*. Data-driven subgroups of type 2 diabetes, metabolic response, and renal risk profile after bariatric surgery: a retrospective cohort study. Lancet Diabet Endocrinol. 2022; 10(3):167-176.
9. Friedman AN, Wang J, Wahed AS, Docherty NG, Fennern E, Pomp A, et al. The Association Between Kidney Disease and Diabetes Remission in Bariatric Surgery Patients With Type 2 Diabetes. Am J Kidney Dis. 2019; 74(6):761-770.

10. Debedat J, Le Roy T, Voland L, Belda E, Alili R, Adriouch S, *et al*. The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass. Gut Microbes. 2022; 14(1):2050635.
11. Aminian A, Vidal J, Salminen P, Still CD, Nor Hanipah Z, Sharma G, *et al*. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. Diabetes Care. 2020; 43(3):534-540.
12. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, *et al.* A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. Obesity Surg. 2013; 23(1):93-102.
13. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351(26):2683-2693.
14. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, *et al*. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2012; 367(8):695-704.
15. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, *et al*. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA. 2014; 311(22):2297-2304.
16. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, *et al*. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. JAMA. 2018; 320(15):1570-1582.
17. Aminian A, Wilson R, Zajichek A, Tu C, Wolski KE, Schauer PR, *et al*.Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: Comparison of Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Usual Care. Diabetes Care. 2021; 44(11):2552-2563.
18. Akerblom H, Franzen S, Zhou C, Moren A, Ottosson J, Sundbom M, *et al*. Association of Gastric Bypass Surgery With Risk of Developing Diabetic Retinopathy Among Patients With Obesity and Type 2 Diabetes in Sweden: An Observational Study. JAMA Ophthalmol. 2021; 139(2):200-205.
19. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA, Schauer PR, Aminian A. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. Surgical endoscopy. 2019; 33(5):1654-1660.
20. Carlsson LMS, Sjoholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, *et al*. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. N Engl J Med. 2020; 383(16):1535-1543.
21. Doumouras AG, Lee Y, Paterson JM, Gerstein HC, Shah BR, Sivapathasundaram B, *et al.* Association Between Bariatric Surgery and Major Adverse Diabetes Outcomes in Patients With Diabetes and Obesity. JAMA Netw Open. 2021; 4(4):e216820.
22. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, *et al*. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017; 376(7):641-651.
23. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, *et al*. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet. 2021; 397(10271):293-304.
24. Varban OA, Bonham AJ, Carlin AM, Ghaferi AA, Finks JF, Ehlers AP. Independent Predictors of Discontinuation of Diabetic Medication after Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass. J Am Coll Surg. 2022.
25. McTigue KM, Wellman R, Nauman E, Anau J, Coley RY, Odor A, *et al.* Comparing the 5-Year Diabetes Outcomes of Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass: The National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORNet) Bariatric Study. JAMA surgery. 2020; :e200087.
26. Lee WJ, Lee YC, Ser KH, Chen JC, Chen SC. Improvement of insulin resistance after obesity surgery: a comparison of gastric banding and bypass procedures. Obes Surg. 2008; 18(9):1119-1125.
27. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, *et al*. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. N Engl J Med. 2020; 383(8):721-732.
28. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, *et al*. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(7):2479-2485.
29. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care. 2009; 32(3):375-380.
30. Dutia R, Brakoniecki K, Bunker P, Paultre F, Homel P, Carpentier AC, *et al*. Limited recovery of β-cell function after gastric bypass despite clinical diabetes remission. Diabetes. 2014; 63(4):1214-1223.
31. Prasad M, Mark V, Ligon C, Dutia R, Nair N, Shah A, *et al.* Role of the Gut in the Temporal Changes of β-Cell Function After Gastric Bypass in Individuals With and Without Diabetes Remission. Diabetes Care. 2022; 45(2):469-476.
32. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77(5):1287-1293.
33. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(2):152-164.
34. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S,*et al.* Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299(3):316-323.
35. Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, *et al*. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function. J Clin Invest. 2012; 122(12):4667-4674.
36. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, *et al*. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β-cell Function in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2013; 62(9):3027-3032.
37. Flynn CR, Tamboli RA, Antoun J, Sidani RM, Williams B, Spann MD, *et al*. Caloric Restriction and Weight Loss Are Primary Factors in the Early Tissue-Specific Metabolic Changes After Bariatric Surgery. Diabetes Care. 2022.
38. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020; 324(9):879-887.
39. Blackburn GL, Hutter MM, Harvey AM, Apovian CM, Boulton HR, *et al.* Expert panel on weight loss surgery: executive report update. Obesity (Silver Spring) 2009; 17(5):842-862.
40. Padwal RS, Klarenbach SW, Wang X, Sharma AM, Karmali S, Birch DW, *et al*. A simple prediction rule for all-cause mortality in a cohort eligible for bariatric surgery. JAMA surgery. 2013; 148(12):1109-1115.
41. DeMaria EJ, Portenier D, Wolfe L. Obesity surgery mortality risk score: proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2007; 3(2):134-140.
42. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. Obesity (Silver Spring). 2009; 17 Suppl 1:S1-70, v.
43. Hanipah ZN, Schauer PR. Bariatric Surgery as a Long-Term Treatment for Type 2 Diabetes/Metabolic Syndrome. Annu Rev Med. 2020, 71:1-15.
44. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, *et al*. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. Nat Med. 2020; 26(4):485-497.

CORRESPONDANCE

PR. JEAN-PAUL THISSEN
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
Pôle Endocrinologie, Diabète et Nutrition, IREC, UCLouvain
B-1200 Bruxelles, Belgique

NOTES

mylife YpsoPump

“Nous choisissons d’en faire le moins possible à la place de l’utilisateur”

*Le directeur général Dave Herkelman est fier de ‘sa’ pompe **mylife YpsoPump** compacte et innovante, qui s’accompagne d’une application, mais il tient également à raconter l’histoire de son projet dans son ensemble : “Je me suis lancé dans ce secteur parce que ma femme a un diabète de type 1.”*

“Ma femme a été diagnostiquée alors qu’elle était toute petite. Elle a commencé à utiliser une pompe à insuline en 1998, et nous avons pu en constater les effets positifs sur elle et sur nos vies : elle a gagné en flexibilité et a pu retrouver de l’oxygène.” Dave, policier dans une vie antérieure, a laissé les forces de l’ordre derrière lui pour suivre une nouvelle voie. “Tout ce que nous faisons, nous le faisons en tenant compte de l’utilisateur. Nous fabriquons des produits dont les gens préféreraient ne pas avoir besoin et nous voulons en minimiser l’impact. Avoir le choix est important pour l’homme ou la femme qui utilise nos produits tous les jours, et c’est dans cet esprit que nous avons développé la dernière YpsoPump.”

L’YpsoPump est ce qui se fait de mieux chez Ypsomed aujourd’hui. Elle est aussi le symbole du processus de rattrapage que connaît le spécialiste suisse des pompes à insuline. Si l’entreprise est relativement jeune, Ypsomed s’appuie sur les connaissances, l’expérience et le savoir-faire que Disetronic a accumulés pendant 35 ans. La nouvelle pompe YpsoPump incarne à la fois l’innovation et l’approche humaine et accessible que Dave et son équipe recherchent.

> *“L’YpsoPump permet de contrôler, et de prendre des décisions à partir des bonnes informations et en toute liberté.”*

Davantage de participation du patient grâce à l’application

L’innovation la plus notable est l’application unique que l’utilisateur peut consulter sur son smartphone. “Nous avons établi un partenariat avec **Dexcom** à cet effet. L’apport d’insuline basale est totalement automatique. Le patient fait le reste par le biais de l’application. Le système en boucle est également possible : un algorithme calcule à partir des données de vos capteurs la quantité d’insuline que vous devez recevoir à un instant T et envoie cette information à l’YpsoPump. L’algorithme utilisé est bien connu dans ce domaine : **CamAPS** est un système d’auto-apprentissage individuel qui a déjà fait ses preuves. Les éventuelles mises à jour se font via l’application et vous pouvez tout surveiller depuis votre smartphone. L’hôpital peut consulter ces données, avec votre permission, mais le système vous permet avant tout de tirer vos propres conclusions. Le traitement du diabète est souvent perçu comme l’ajustement de ce qui ne va pas, mais il comporte

aussi un côté positif, puisqu’il vous donne le contrôle et vous permet de prendre des décisions à partir des bonnes informations. Nous choisissons d’en faire le moins possible à la place de l’utilisateur (sourire).”

Des possibilités personnalisées

Bien que Dave soit manifestement enthousiaste à propos de la nouvelle YpsoPump, il n’utilise pas le jargon marketing typique. À aucun moment il ne présente la pompe innovante comme “la meilleure option sur le marché”. Dave déclare au contraire : “Nous pensons que “la meilleure option” ne peut être une solution universelle. Le diabète est une affaire personnelle. Il est crucial que nous proposions une pompe YpsoPump compatible qui permette à chacun de créer la formule qui lui convient. C’est pourquoi, outre Dexcom, nous avons également établi un partenariat avec **Abbott**, afin de faire du **FreeStyle Libre 3** une possibilité. Ce sont des solutions concrètes qui font la différence. Pouvoir prendre les bonnes décisions à partir d’informations correctes et d’un large choix d’options, tel doit être l’objectif ultime. Avec le meilleur résultat possible à la clé.”

Plus d’informations?
Visitez notre site web www.mylife-diabetescare.be
ou appelez notre service clientele au numro gratuit 0800-294 15.

Cholesfytol® NG

NOUVELLE GÉNÉRATION

L'INNOVATION pour le CHOLESTÉROL* !

Triple effet

1. ↗ Élimination par les récepteurs LDL [1]
2. ↘ Production du cholestérol
3. ↘ Oxydation des LDL [2]

2 par jour
en 1 prise le soir

NO NO NO

Nouvelle législation

- Composants étudiés cliniquement
- Excellente tolérance musculaire

56 comprimés ▪ 19,80 € ▪ CNK : 4227-484 ▪ **112 comprimés** ▪ 34,50 € ▪ CNK : 4227-492

Tilman®

[1] Variya BC et al. Suppression of abdominal fat and anti-hyperlipidemic potential of Emblica officinalis: Upregulation of PPARs and identification of active moiety. BIOMED PHARMACOTHER. 2018;108:1274–81 ▪ [2] Verhoeven V et al. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome? A double blind, placebo controlled randomized trial. BMC Complement Altern Med. 2015;15:52 ▪ **La feuille de noyer aide à contrôler le métabolisme lipidique (cholestérol et triglycérides), en association à une alimentation équilibrée.*

Islet transplantation: cell therapy for type 1 diabetes

Antoine Buemi

Islet transplantation holds great promise for the treatment of type 1 diabetes (T1DM), as it offers the potential to restore euglycaemia in a reliable manner, protects against hypoglycaemia and glycaemic lability in a way that exogenous insulin administration has thus far been unable to achieve, and is associated with far fewer risks than whole-pancreas transplantation. Moreover, for patients requiring total pancreatectomy for benign disease, isolation of islets from the diseased pancreas with intrahepatic transplantation of autologous islets can prevent or ameliorate postsurgical diabetes and improve quality of life. We, therefore, seek to add this alternative treatment to the therapeutic modalities proposed within our institution.

La transplantation d'îlots de Langerhans : une thérapie cellulaire pour le diabète de type 1

La transplantation d'îlots de Langerhans est très prometteuse pour le traitement du DT1, car elle offre la possibilité de rétablir l'euglycémie de manière fiable, protège contre l'hypoglycémie et la labilité glycémique d'une manière que l'administration d'insuline exogène n'a pas pu atteindre jusqu'à présent et est associée à beaucoup moins de risques que la transplantation du pancréas entier. De plus, pour les patients nécessitant une pancréatectomie totale pour une maladie bénigne, l'isolement d'îlots de Langerhans à partir du pancréas malade avec une transplantation intra-hépatique d'îlots autologues peut prévenir ou améliorer le diabète post-chirurgical et améliorer la qualité de vie. Notre objectif est d'ajouter ce traitement alternatif dans notre institution.

KEY WORDS

Îlots de Langerhans, transplantation, diabète de type 1

INTRODUCTION

Human pancreatic islet isolation and transplantation techniques have transitioned from a rare, experimental and only occasionally successful procedure to a routine clinical procedure with predictable efficacy for selected patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

The treatment is offered only for selected patients with unstable T1DM and hypoglycaemia unawareness, severe hypoglycaemic episodes and glycaemic lability who cannot be stabilized successfully with intensive insulin, pumps and/or continuous glucose monitoring therapies.

Accelerated progress has occurred in the past two decades in both the number of human islet transplantations performed and the long-term clinical outcome success. This minimally invasive procedure can now routinely result in longterm glycaemic control with near normalization of HbA1c in the absence of severe hypoglycaemic episodes (1,2).

Louvain Med 2022 JSeptembre; 141 : 382-385

MOTS-CLÉS ▶ Islet transplantation, Islet auto-transplantation, type 1 diabetes

Since 1974, the year of the first islet transplantation, the rate of insulin independence at one year in transplanted patients with insulin-independent diabetes has increased from 8% to more than 50% (3).

Numerous international studies have also shown that islet transplantation allows:

- improve the quality of life, whether the patient is weaned from exogenous insulin therapy.
- stabilize diabetes, by maintaining an HbA1c of at least less than 7% and by avoiding severe hypoglycemia events.
- reduce the risk of progression of diabetic vascular complications in the medium term by achieving better metabolic control of diabetes.
- for kidney transplant patients, to obtain a better survival of the renal graft by avoiding the recurrence of diabetic nephropathy on the transplanted organ (4).

INDICATIONS FOR ISLET TRANSPLANTATION

ISLET TRANSPLANT ALONE

The major indications for islet transplant alone are T1DM (C-peptide negative) complicated by hypoglycaemia unawareness, severe hypoglycaemic episodes and/or glycaemic lability, despite corrective attempts to implement intensive insulin treatment and appropriate monitoring, under the supervision of a diabetologist or endocrinologist.

Inclusion criteria comprise a duration of T1DM >5 years and age >18 years to avoid exposure to the risks of immunosuppression in paediatric patients. A possible exception to this age limit could be considered in selected patients in whom the risk of death or irreversible brain injury from severe hypoglycaemic episodes cannot be avoided by alternative strategies or interventions. Patients with a high BMI (>30 kg/m2) and/or of weight >90 kg and/or daily insulin requirement >1.0 U/kg should be avoided, to exclude those with marked insulin resistance or excessively high insulin requirements (5).

ISLET AFTER KIDNEY (IAK) AND SIMULTANEOUS ISLET-KIDNEY (SIK)

Patient selection for IAK ans SIK transplantation is less stringent than for islet transplant alone, as patients are already being treated with chronic immunosuppression because of the previous kidney transplant. Good function of the transplanted kidney should be documented before considering prospective recipients. Moreover, a risk of broad sensitization to HLA might ex ist after blood transfusions or a kidney graft. A negative prospective cytologic crossmatch, or at least avoidance of previous sensitized antigens, becomes mandatory for the future successful maintenance of an islet transplant (4).

ISLET AUTOTRANSPLANTATION

Surgical diabetes, caused by extensive pancreatic resection, is a condition comparable in severity to T1D. Chronic pancreatitis is the most frequent indication for extensive pancreatic resection in adults or children with "rare" pancreatic disease. Extensive pancreatic resection is often necessary in patients with intractable pain in the setting of chronic pancreatitis, and islet autotransplantation is emerging as a solution to prevent surgical diabetes (7).

ISLET ISOLATION AND TRANSPLANTATION

CLINICAL ISLET ISOLATION, PURIFICATION AND PRE-TRANSPLANT CULTURE

Human islet isolation and purification requires a 5–7 h multi-step process to extract the small islet fraction, which represents hundreds of thousands of cell clusters comprising only 1–2% of the total pancreatic tissue volume. Enzymatic digestion, controlled gentle mechanical shear, purification and culture is the established approach to preparation of a final enriched islet cell product in <5 cm3 of tissue pellet, which is considered safe for intra-portal infusion. Greater than 5,000 islet equivalents (IEQ) per kg of the recipient body weight is generally recommended as the minimal β-cell mass required to observe a notable metabolic effect following transplantation. However, islet products obtained from single donor pancreases are more likely to yield insulin independence following transplantation if the final cell product contains >7,000 IEQ/kg (5). The development of the Automated Method (using the Ricordi Chamber and a continuous digestion-filtration pancreas processing method (8)) paralleled a substantial qualitative and quantitative improvement in the human pancreatic islet products available for transplantation, which enabled the initial success reported in early pilot clinical trials. The main procedural steps in pancreas digestion and islet purification include

disassembling the pancreas through a mechanically enhanced, continuous flow, enzymatic digestion process, following intraductal pancreatic perfusion with a solution containing enzyme blends (collagenase type I and type II and selected proteases) followed by centrifugal density gradient purification. The final islet preparation is placed in culture media and incubated for 24–72 h, to enable quality controls for product release assessment to be performed, as well as the initiation of induction immunosuppressive treatment in the recipient before they receive the transplant. In addition, a period of islet culture leads to increased purification, with minimization of dead or apoptotic cells and their by products, which could trigger and/or increase nonspecific inflammation after the transplantation, thus reducing exposure of newly transplanted islets to harmful cytokines (5).

INTRAPORTAL ISLET TRANSPLANTATION

The final islet-cell product is suspended in transplant media and loaded in a sterile infusion bag with 70 units heparin per kg recipient body weight, and infused by gravity following percutaneous catheterization of the portal vein.

The portal vein can be accessed easily by interventional radiology, through a minimally invasive percutaneous transhepatic approach under ultrasonographic and fluoroscopic guidance, making islet transplantation (in expert hands) one of the safest and most simple transplant procedures. An open surgical technique has been advocated when percutaneous access is not possible (for example, in instances of large hepatic haemangioma or lack of local radiological expertise). In these cases, the portal system can be accessed surgically using a minimally invasive approach by recanalization of the obliterated left umbilical vein to enable access to the left portal system, or by limited laparotomy with intravenous delivery of the islet-cell product following catheterization of an omental or mesenteric vein (5,9).

RECIPIENT IMMUNOSUPPRESSION

Effective control of both alloimmune and autoimmune islet attack in the recipient remains the cornerstone of posttransplant islet recipient treatment. Unfortunately, many of the compounds used are toxic to the islets themselves. This is especially true of corticosteroids that formed the backbone of islet transplant immunosuppression before the Edmonton Protocol. One of the main strengths of the Edmonton Protocol report was its avoidance of corticosteroid use. In its place, sirolimus (a macrolide antibiotic which inhibits mTOR) and tacrolimus (a calcineurin inhibitor) were used (10). These are not without their own side effects as tacrolimus can cause neuro- and nephrotoxicity in addition to β-cell damage. The choice to eliminate tacrolimus and/or sirolimus may improve metabolic function but may be detrimental when considering the risk of rejection. Mycophenolate mofetil (CellCept), a purine biosynthesis inhibitor, is now more commonly used either in combination with tacrolimus or sirolimus. Induction therapy is used in most islet transplant protocols. The Edmonton Protocol used daclizumab, an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody (anti-CD25) given pretransplant and for four doses biweekly posttransplant. Thymoglobulin (also known as rabbit antithymocyte globulin or ATG) was promoted by Hering and colleagues in combination with etanercept. Since then, the same group reported that initial T-cell depletion therapy has a considerable positive effect on long-term insulin independence irrespective of the choice of maintenance immunosuppression (5).

RISKS OF ISLET TRANSPLANTATION

One of the attractions of islet transplantation is the reliability and safety of the intrahepatic percutaneous transhepatic portal vein approach. Bleeding and portal venous thrombosis remain potential risks of intrahepatic islet transplantation. Nevertheless, the risk of both procedure-related complications can be minimized by close adherence to protocols for heparinization and obliteration of the catheter tract (11).

The most frequent complication of islet transplantation is a transient discomfort or occasional modest pain at the site where the intrahepatic catheter is inserted. Standard analgesic medications can be administered easily with full resolution within 24–48 h in most cases. Another risk following intraportal islet transplantation is transient mild increases in levels of alanine transaminase and aspartate transaminase that occur in up to half of patients, but usually normalize completely by 1 month without intervention.

Concerning the potential risk of malignancies from chronic immunosuppression, treatable skin basal or squamous cell carcinoma were reported in 17 of 864 patients, with an overall rate of 2%. (12).

CONCLUSION

Islet transplantation is a great opportunity for a subset of patients with frequent, severe hypoglycemia and/or glycemic lability, and can provide the ability to achieve both excellent glycemic control and freedom from hypoglycemia even if insulin independence is not maintained.

Our goal is to make this procedure a reality in our Institution by profiting from our multidisciplinary expertise, our modern infrastructure, and the ever-increasing demand from many patients and to be able to make our contribution striving to further refine and enhance islet transplantation until the elusive goal of a cure for diabetes is reached.

REFERENCES

1. Bellin, MD *et al*. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. Am.J Transplant. 2012; 12: 1576–1583.
2. Berney, T *et al*. Long-term insulin-independence after allogeneic islet transplantation for type 1 diabetes: over the 10-year mark. Am. J Transplant. 2009; 9: 419–423.
3. Scharp, DW *et al*. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. Diabetes. 1990; 39: 515–518.
4. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):631-668. doi: 10.1210/er.2018-00154. PMID: 30541144; PMCID: PMC6424003.
5. Hering, BJ et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care. 2016; 39: 1230–1240.
6. Yabu, JM. *et al*. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 2908–2918.
7. Najarian JS, Sutherland DE, Baumgartner D, Burke B, Rynasiewicz JJ, Matas AJ, Goetz FC. Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. Ann Surg. 1980;192(4):526–542.
8. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. Diabetes. 1988;37(4):413–420.
9. Barker CF, Reckard CR, Ziegler MM, Naji A. Liver as an immunologically privileged site for rat pancreatic-islet allografts. Diabetes. 1975;24:418.
10. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, *et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343:230e8.
11. Kawahara, T. *et al.* Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. Am J Transplant. 2011; 11: 2700–2707.
12. Collaborative Islet Transplant Registry. Eighth Annual Report. CITR www.citregistry.org (2014).

CORRESPONDANCE

DR ANTOINE BUEMI MD
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de chirurgie et transplantation abdominale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Un seul changement **pour une meilleure prise en charge du diabète**

Sans prélèvement capillaire*

Sans calibration

Sans scanner

Avec une précision exceptionnelle [1]

Dexcom ONE

*Si les alertes et les valeurs glycémiques fournies par le Dexcom ONE ne correspondent pas à vos symptômes ou attentes, utilisez un glucomètre pour orienter vos décisions relatives au traitement du diabète. 1 Dexcom ONE user Guide. Pour une liste des appareils compatibles, visitez www.dexcom.com/compatibility. Dexcom, Dexcom ONE et Dexcom Clarity sont des marques déposées de Dexcom, Inc. aux États-Unis et peut être enregistré dans d'autres pays. Dexcom ONE est un dispositif médical – CE 2797. Pour obtenir des informations importantes sur la sécurité et des instructions d'utilisation, visitez Dexcom.com ou consultez un médecin si nécessaire © 2022 Dexcom All rights reserved.LBL-1001533 Rev001

NOTES

Résultats rapides, point-of-care testing avec précision du laboratoire

Stat Strip® GLUCOSE/KETONE

- 8000 médicaments étudiés, aucune interférence clinique trouvée
- Le seul glucomètre autorisé par la FDA pour un usage hospitalier pour des patients en état critique
- Mesure les cétones dans le sang pour la détection et la surveillance de l'acidocétose

Allegro®

- Échantillons capillaires pour tous les tests sanguins
- Résultats de test immédiats lors de la visite du patient

STAT PROFILE Prime+®

- Offre un panel complet de 22 tests en environ une minute
- Menus de test personnalisables
- Analyses/marqueurs uniques (iMg, ePV)

Contactez-nous pour plus d'informations

nova® biomedical

Nova Biomedical Benelux BV | Europalaan 4
5232 BC Den Bosch, The Netherlands | Tel: + 31 (0) 733032701
NL-info@novabio.com or BE-info@novabio.com

Maintenant avec des alarmes optionnelles[1]

VOUS POUVEZ LE FAIRE

QUAND[2] ET OÙ[3] VOUS VOULEZ

ALARME Une alarme s'enclenche lorsque votre **taux de glucose** est trop bas ou trop élevé par rapport aux valeurs limites déterminées ou lorsque le signal est perdu.

SCANNEZ Scannez-vous avec votre FreeStyle Libre 2 pour vérifier votre taux de glucose.

AGISSEZ Grâce aux **informations** reçues et aux flèches de tendances, agissez conformément aux recommandations de votre professionnel de la santé.

FreeStyle Libre 2
SYSTÈME DE SURVEILLANCE DU TAUX DE GLUCOSE FLASH

Télécharger dans l'App Store
DISPONIBLE SUR Google Play

Commandes et informations sur
myFreeStyle.be

life. to the fullest.®
Abbott

1. Des piqûres au doigt sont nécessaires si les mesures du taux de glucose ne correspondent pas aux symptômes ou aux attentes.
2. Démarrage de 60 minutes requis lors de l'application du capteur.
3. Le capteur est résistant à l'eau jusqu'à 1 mètre sous l'eau. Ne pas immerger plus de 30 minutes. Ne pas utiliser au-dessus de 3048 mètres.

Les données et les images sont données à titre d'illustration. Il ne s'agit pas de vrais données, patients ou professionnels de la santé. iPhone et App Store sont des marques commerciales d'Apple Inc.

© 2021 Abbott. FreeStyle, Libre, et les marques commerciales associées sont les marques d'Abbott. Les autres marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.
Avenue Einstein, 14 - B-1300 Wavre. ADC-25537. 11/21 v3.0.

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.

Soumission 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

Omnitrope®

Somatropin

Dévouement au quotidien

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable Chaque ml de solution contient 3,3 mg de somatropine* (correspondant à 10 UI). Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 5 mg de somatropine* (15 UI). Excipient(s) à effet notoire : Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable Chaque ml de solution contient 6,7 mg de somatropine* (correspondant à 20 UI). Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 10 mg de somatropine* (30 UI). Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable Chaque ml de solution contient 10 mg de somatropine* (correspondant à 30 UI). Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 15 mg de somatropine* (45 UI). * produit dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable dans une cartouche pour SurePal 5, SurePal 10, SurePal 15. La solution est limpide et incolore. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Nourrissons, enfants et adolescents Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope). Retard de croissance lié à un syndrome de Turner Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDC de la vitesse de croissance (VC) < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié. Adultes Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. *Déficit acquis à l'âge adulte :* Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et présentant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance chez ces patients. *Déficit acquis dans l'enfance :* Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2 au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère. Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-I et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des troubles de la croissance. Posologie *Population pédiatrique* La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient. *Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique* En général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées. Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, p. ex.). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > -1 (c.-à-d. standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes. *Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique* En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités. *Retard de croissance dans le syndrome de Turner* La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour. *Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique* La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m² de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement. *Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel* La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si le SDS la vitesse de croissance est inférieur à + 1. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires. Doses recommandées chez les patients pédiatriques **Indication : Déficit en hormone de croissance chez l'enfant :** *mg/kg de poids corporel :* 0,025 à 0,035 ; *mg/m² de surface corporelle :* 0,7 à 1,0. **Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant :** *mg/kg de poids corporel :* 0,035 ; *mg/m² de surface corporelle :* 1,0. **Syndrome de Turner :** *mg/kg de poids corporel :* 0,045 à 0,050 ; *mg/m² de surface corporelle :* 1,4. **Insuffisance rénale chronique :** *mg/kg de poids corporel :* 0,045 à 0,050 ; *mg/m² de surface corporelle :* 1,4. **Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel :** *mg/kg de poids corporel :* 0,035 ; *mg/m² de surface corporelle :* 1,0. *Déficit en hormone de croissance chez l'adulte* Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1. Chez les patients adultes présentant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-1. Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans la partie supérieure de l'intervalle des valeurs normales, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient surdosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est possible. *Populations particulières Personnes âgées* Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 – 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour. Mode d'administration L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies. Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, voir le RCP. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans le RCP. La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur. La somatropine ne doit pas être utilisée pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées. Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par de l'hormone de croissance. **EFFETS INDESIRABLES** a. Résumé du profil de sécurité Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que l'œdème périphérique et les arthralgies sont très fréquents, la rigidité musculo-squelettique, les myalgies et les paresthésies sont fréquents. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose. La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique. b. Liste récapitulative des effets indésirables La Liste 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; 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) pour chacune des affections indiquées. **Liste 1 : Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) :** *Peu fréquent :* leucémie[11]. *Fréquence indéterminée :* leucémie[12,3,4,5]. **Affections endocriniennes :** *Fréquence indéterminée :* hypothyroïdie**. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Fréquence indéterminée :* diabète sucré de type 2. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne[5], syndrome du canal carpien[6]. *Fréquence indéterminée :* hypertension intracrânienne bénigne[1,2,3,4,6], céphalées**. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Fréquent :* éruption cutanée**, urticaire**. *Peu fréquent :* prurit**. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** *Très fréquent :* arthralgies*. *Fréquent :* myalgies*, rigidité musculo-squelettique*. **Affections des organes de reproduction et du sein :** *Peu fréquent :* gynécomastie**. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Très fréquent :* réaction au site d'injection[5], œdème périphérique*. *Fréquence indéterminée :* œdème facial*. **Investigations :** *Fréquence indéterminée :* diminution du cortisol sanguin‡. [1] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope [2] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un syndrome de Turner [3] Essais cliniques chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique [4] Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel [5] Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi [6] Essais cliniques chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope * En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance. ** Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la mise sur le marché. [5] Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants. ‡ La signification clinique n'est pas connue. [1] Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance. c. Description de certains effets indésirables particuliers *Diminution des taux de cortisol sérique* Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par Omnitrope. *Syndrome de Prader-Willi* Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée. *Leucémie* Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête. *Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes* Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou. *Autres effets indésirables* D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne. 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 pour Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. Pour Luxembourg via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Birbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien vers le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** 1,5 ml de solution en cartouche (verre incolore de type I) munie d'un bouchon (silicone bromobutyl) et d'une bague bleue (pour Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable uniquement) d'un côté, d'un disque (bromobutyl) et d'un opercule (aluminium) de l'autre côté. La cartouche en verre est enserrée d'une façon irréversible dans un contenant transparent et fixée à un mécanisme en plastique avec une tige filetée à une extrémité. Boîtes de 1, 5 et 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl Autriche **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable EU/1/06/332/013-015 Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable EU/1/06/332/016-018 Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable EU/1/06/332/010-012 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2021 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

MODE DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

2022/AM/039 - MLR ID: 237966 - Valid until 09/2024

Omnitrope® Solution injectable	Prix Public
5 mg/1,5ml x 1 cartouche	€ 106,56
5 mg/1,5 ml x 5 cartouches	€ 493,49
5 mg/1,5 ml x 10 cartouches	€ 977,15
10 mg/1,5ml x 1 cartouche	€ 203,29
10 mg/1,5 ml x 5 cartouches	€ 977,16
10 mg/1,5 ml x 10 cartouches	€ 1.944,51

Source: INAMI 01/09/2022

SANDOZ A Novartis Division

DR.GABRIELLE CREMER CONSULTING

NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

MEDICAL WRITING

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

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : *INFO@CREMERCONSULTING.COM*

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

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

Article submission

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

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

Peer-review process and acceptance of articles

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

Articles

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.

  NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details

  Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).

  For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports

  Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

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

References

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

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

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

Exemple :

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

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

Copyright

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

Protecting patient privacy

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

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

Conflicts of interest

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

NOUVEAU

RYBELSUS®
semaglutide tablets

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

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

Remboursé dès le 1er décembre 2021

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. **Rybelsus® 7 mg** comprimés. **Rybelsus® 14 mg** comprimés. **Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications** : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Oubli de dose : Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières : *Sujets âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du 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 nécessaire 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 de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. *Fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. *Peu fréquent :* Augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, lithiase biliaire, perte de poids. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales :* Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque :* Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM** : Rybelsus *3 mg :* EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

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

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

changing diabetes®

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

BE21RYB00038 - NOV 2021

novo nordisk®

Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine[1]

arelto®

https://go.bayer.com/tailoredprotection

Date last revised :
09-06-2022 / PP-XAR-BE-1002-1