

MARS 2021

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



**Louvain
médical**

Fibrillation atriale et diabète

Hyperoxalurie primaire de type 1

Responsabilité sociale en santé

Cas cliniques

Ama Contacts 117

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

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

doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexiTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présenté dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : **Affections du système immunitaire** : Des réactions allergiques peuvent survenir avec

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (A)
FlexiTouch® U200 3 x 3 ml	62,99€	0€
Penfill® U100 5 x 3 ml	53,60€	0€

les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportées avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froides cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de

Lorsque vos patients diabétiques ont besoin d'une insuline basale

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

Tresiba® une fois par jour¹ :

- Diminution efficace de l'HbA_{1c}^{2,3}
- Réduction significative de 53% sur les hypos nocturnes vs insuline glargine U100⁴
- Flexibilité d'un jour à l'autre pour le moment d'injection^{1*}



changing diabetes®



novo nordisk®

santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/112/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexiTouch), EU/112/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 09/2020.

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

1. RCP Tresiba® Sep 2020. 2. Lane W, Bailey TS, Gerey G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. 3. Wysham C, Bhargava A, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively). 4. Marso SP, McGuire DK, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.

* Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, un minimum de 8 heures entre chaque injection doit toujours être respecté.

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

MARS 2021

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Fibrillation atriale et diabète : rôle des anticoagulants oraux directs

Cédric Hermans, Martin Buysschaert 159

NÉPHROLOGIE

Révolution thérapeutique en cours dans l'hyperoxalurie primaire de type 1

Arnaud Devresse, Nathalie Godefroid, Nada Kanaan 166

ACTUALITÉ FACULTAIRE

**La responsabilité sociale en santé : quel rôle pour notre faculté de
médecine et pour nos diplômés ?**

Jean-François Deneff, Dominique Pestiaux, Louis Van Maele,
Ségolène de Rouffignac 172

CAS CLINIQUES

**Réaction granulomateuse du visage sur produits de comblement siliconés
dans le décours d'une rupture de prothèse mammaire**

Laetitia Famerée, Céline De Halleux, Liliane Marot, Claire Dachelet, Carlos Graux,
Hugues Fierens 178

**L'ostéome ostéoïde intra-articulaire du coude : une pathologie rare mimant
une synovite inflammatoire chez un jeune patient. Diagnostic et traitement**

Daniel Glesener, Jean-François De Wispelaere, Jean-François Nisolle,
Yves Boutsen 183

AMA CONTACTS 117

L'Afrique - UCLouvain

Un partenariat à privilégier 189



AUROBINDO
Committed to healthier life!

Prix bleus Aurobindo

NOUVEAU

**DUTASTERIDE/
TAMSULOSINE HCL AB**

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

PROSTATEX

0,5 mg capsules molles

RANOMAX[®]

400 microgrammes gélules
à libération prolongée

SILDENAFIL APOTEX[®]

50 mg comprimés pelliculés et 100 mg comprimés à croquer

TADALAFIL APOTEX

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

Prix bleus Apotex

APOTEX

innovating for
patient affordability

is now an Aurobindo Pharma Group Company

FIBRILLATION ATRIALE ET DIABÈTE : RÔLE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Cédric Hermans, Martin Buyschaert

Louvain Med 2021 mars; 140 (03): 159-165

La fibrillation atriale non valvulaire (FANV) représente l'arythmie cardiaque la plus habituelle et une indication majeure de traitement anticoagulant oral. La FANV est particulièrement fréquente chez les patients diabétiques, exposés à un risque plus important de complications thrombotiques et/ou hémorragiques. Les anticoagulants oraux directs (AODs) remplacent progressivement les anti-vitamines K (AVKs) parmi les malades en FANV. Ils sont en effet aussi efficaces que les AVKs pour réduire les risques d'accidents emboliques cérébraux et systémiques tout en réduisant les d'hémorragies sévères et cérébrales. Plusieurs études récentes ont démontré que les AODs apportent les mêmes bénéfices en termes d'efficacité et de sécurité chez les sujets diabétiques en FANV par rapport aux non-diabétiques. Parmi les AODs, l'edoxaban, tel que suggéré par les résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, semble se distinguer par une diminution significative du risque de complications hémorragiques sévères par rapports aux AVKs chez les patients diabétiques.

RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE EN COURS DANS L'HYPEROXALURIE PRIMAIRE DE TYPE 1

Arnaud Devresse, Nathalie Godefroid, Nada Kanaan

Louvain Med 2021 mars; 140 (03): 166-171

L'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1) est une maladie autosomique récessive causée par un dysfonctionnement de l'enzyme hépatique alanine-glyoxylate aminotransferase, ce qui génère une production excessive d'oxalate. C'est une maladie dévastatrice, spécialement pour les reins, qui conduit à l'insuffisance rénale terminale (IRT) dans les 20 à 30 premières années de vie chez la majorité des patients. Actuellement, les traitements conservateurs sont limités et souvent inefficaces pour empêcher la survenue d'une IRT. En conséquence, beaucoup de ces patients ont besoin d'une greffe rénale associée à une greffe hépatique, qui est à l'heure actuelle le seul traitement définitif du déficit enzymatique hépatique. Heureusement, une révolution thérapeutique est en marche. En effet, des traitements innovants sont actuellement testés dans des essais cliniques et certaines données préliminaires montrent une impressionnante efficacité pour réduire la production hépatique d'oxalate. Ce travail fait le point sur les connaissances actuelles sur le sujet.

LA RESPONSABILITÉ SOCIALE EN SANTÉ : QUEL RÔLE POUR NOTRE FACULTÉ DE MÉDECINE ET POUR NOS DIPLÔMÉS ?

Jean-François Deneff, Dominique Pestiaux, Louis Van Maele, Ségolène de Rouffignac

Louvain Med 2021 mars; 140 (03): 172-177

Dans un monde en mutation profonde et accélérée, les facultés de médecine sont soumises à des défis d'adaptation et d'innovation pour répondre à l'évolution des besoins de la société. En l'espace d'un siècle, le concept de responsabilité sociale a pris de l'ampleur, reflet de la nécessité de la conscientisation de chacun de son interdépendance avec le monde qui l'entoure. Les facultés de médecine s'organisent pour endosser cette responsabilité. Cet article revient sur l'émergence de ce concept au sein de celles-ci, sur ses principes et sur des exemples de projets. Il illustre aussi l'engagement de la faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain à devenir une faculté socialement responsable.

RÉACTION GRANULOMATEUSE DU VISAGE SUR PRODUITS DE COMPLEMENT SILICONÉS DANS LE DÉCOURS D'UNE RUPTURE DE PROTHÈSE MAMMAIRE

Laetitia Famerée, Céline De Halleux, Liliane Marot, Claire Dachelet, Carlos Graux, Hugues Fierens

Louvain Med 2021 mars; 140 (03): 178-182

Les réactions cutanées de type granulome à corps étranger au niveau des zones d'injection de produits de comblement siliconés ont été largement rapportées dans la littérature et ce, même plusieurs années après l'injection de ceux-ci. Plusieurs cas de migration de silicone dans des zones adjacentes ont également été décrits. En revanche et à notre connaissance, aucun cas d'apparition concomitante de granulomes sur des anciens sites d'injection éloignés suite à une libération massive de silicone sur rupture de prothèse mammaire n'a été publié.

La description de « siliconomes » ou granulomes sur silicone est bien établie dans la littérature bien que le mécanisme physiopathologique exact ne soit pas encore complètement élucidé. Ce cas clinique pose la question d'une possible sensibilisation immuno médiée secondaire à la rupture de la prothèse mammaire siliconée. Ces effets secondaires rares risquent d'être plus fréquents avec la pose plus répandue d'implants mammaires dont l'immense majorité est composée de gel de silicone.

L'OSTÉOME OSTÉOÏDE INTRA-ARTICULAIRE DU COUDE : UNE PATHOLOGIE RARE MIMANT UNE SYNOVITE INFLAMMATOIRE CHEZ UN JEUNE PATIENT. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Daniel Glesener, Jean-François De Wispelaere, Jean-François Nisolle, Yves Boutsen

Louvain Med 2021 mars; 140 (03): 183-188

L'ostéome ostéoïde est une petite tumeur osseuse bénigne du jeune adulte, atteignant habituellement les portions extra-articulaires du squelette appendiculaire des membres inférieurs et du rachis et provoquant une douleur inflammatoire avec une recrudescence nocturne. Nous rapportons le cas d'un patient de 16 ans qui présente une localisation intra-articulaire rare de la palette humérale du coude, compliquée d'une arthrite réactionnelle. Cette atteinte inflammatoire peut causer une impotence fonctionnelle irréversible en cas de diagnostic et de prise en charge retardés. La thermoablation percutanée par radiofréquence sous guidage scanographique en ambulatoire, moins invasive que la chirurgie, est devenue le traitement de référence. Ce cas clinique illustre les particularités cliniques atypiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie rare.

	Prix public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	32,11	5,10	8,57	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	78,05	8,00	12,10	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	250,03	9,90	15,00	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	78,05	8,00	12,10	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	250,03	9,90	15,00	0,00

Prix (€) : voir INAMI 01/10/2020

**LIXIANA® MONTRE
UNE RÉDUCTION
SIGNIFICATIVE DU
RISQUE DE SAIGNEMENT
MAJEUR CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE
FANV ET DE DIABÈTE*5**



**VOTRE CHOIX POUR
LE PATIENT VIEILLISSANT
AVEC FANV^{1,2,3}**

LIXIANA® 1x/j est indiqué chez les patients adultes dans⁴ :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **LIXIANA® 15 mg / 30 mg / 60 mg comprimés pelliculés.** **Composition :** Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg, 30 mg ou 60 mg edoxaban (sous forme de tosilate). **Indications/Posologie et mode d'administration :** Lixiana est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Le traitement par Lixiana peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioversion. Lixiana est indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min), poids faible \leq 60 kg, traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) suivants: ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Lixiana 15mg est disponible, mais n'est pas indiqué en monothérapie. Il n'est indiqué que dans le cadre du relais de Lixiana 30 mg par un AVK. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre: ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Risque hémorragique :** L'edoxaban augmente le risque de saignement et peut provoquer des saignements graves, susceptibles d'engager le pronostic vital. Comme les autres anticoagulants, Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de saignement. Le traitement par Lixiana doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère. L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards. Il n'y a pas d'agent de réversion spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban qui soit disponible. Insuffisance rénale : Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale

terminale ou sous dialyse. Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la ClCr a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Chez les patients présentant une FANV et ayant une ClCr élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel. Insuffisance hépatique : Lixiana n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT $>$ 2 x LSN) ou de la bilirubine totale \geq 1,5 x LSN. **Interactions avec d'autres médicaments modifiant l'hémostasie :** L'administration concomitante de ces médicaments peut majorer le risque de saignement. Ils incluent l'acide acétylsalicylique (AAS), les antiagrégants plaquettaires (AAP) inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂, les autres antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris de façon régulière. **Prothèses valvulaires cardiaques et sténose mitrale modérée à sévère :** Lixiana n'est pas recommandé chez ces patients. **Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :** Lixiana n'est pas recommandé en alternative à l'HNF chez ces patients. **Patients présentant un cancer évolutif :** L'efficacité et la sécurité de l'edoxaban dans le traitement et/ou la prévention des ETEV chez les patients présentant un cancer évolutif n'ont pas été établies. **Patients souffrant du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) :** Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) contenant de l'edoxaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un SAPL. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un AVK. **Effets indésirables :** **Fréquent :** anémie, sensations vertigineuses, céphalées, épistaxis, douleurs abdominales, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubinémie, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous-cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. **Peu fréquent :** thrombopénie, hypersensibilité, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare: réaction anaphylactique, Œdème allergique, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémarthrose, hémorragie sous durale et hémorragie peropératoire. **Autres informations :** Uniquement sous prescription médicale. Avant de prescrire LIXIANA, consultez le résumé des caractéristiques des produits. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché :** Comprimés pelliculés de 15 mg : EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016, comprimés pelliculés de 30 mg : EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, comprimés pelliculés de 60 mg : EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028. **Date de mise à jour du texte :** 07/2020.

Références : 1. Kato ET et al. J Am Heart Assoc 2016;5(5). pii: e003432. 2. Steffel J et al. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1169–78. 3. Ruff CT et al. Am Heart J 2010; 160(4):635-641. 4. LIXIANA® Résumé des caractéristiques du produit, juillet 2020. 5. Plitt et al. Int J Cardiol. 2020 Apr 1;304:185-191

AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

*par rapport à la warfarine bien contrôlée.

Fibrillation atriale et diabète : rôle des anticoagulants oraux directs

Cédric Hermans¹, Martin Buyschaert²

Atrial fibrillation and diabetes: role of direct oral anticoagulants

Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common cardiac arrhythmia, and this condition constitutes a major indication for oral anticoagulant therapy. NVAF is particularly common in diabetic patients, who are at greater risk of developing thrombotic or bleeding complications. Direct oral anticoagulants (DOACs) are progressively replacing vitamin K antagonists (VKAs) among patients with NVAF. They are as effective as VKAs in reducing the risk of cerebral and systemic embolic events, while simultaneously decreasing severe and cerebral bleedings. Several recent studies have demonstrated DOACs to provide the same benefits in terms of efficacy and safety in diabetic versus non-diabetic subjects with NVAF. As suggested by the results of the ENGAGE AF-TIMI 48 study, among the DOACs, edoxaban given to diabetic NVAF patients appears to be associated with a significantly decreased risk of severe bleeding complications compared with VKAs.

KEY WORDS

Direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, diabetes, edoxaban

La fibrillation atriale non valvulaire (FANV) représente l'arythmie cardiaque la plus habituelle et une indication majeure de traitement anticoagulant oral. La FANV est particulièrement fréquente chez les patients diabétiques, exposés à un risque plus important de complications thrombotiques et/ou hémorragiques. Les anticoagulants oraux directs (AODs) remplacent progressivement les anti-vitamines K (AVKs) parmi les malades en FANV. Ils sont en effet aussi efficaces que les AVKs pour réduire les risques d'accidents emboliques cérébraux et systémiques tout en réduisant les d'hémorragies sévères et cérébrales. Plusieurs études récentes ont démontré que les AODs apportent les mêmes bénéfices en termes d'efficacité et de sécurité chez les sujets diabétiques en FANV par rapport aux non-diabétiques. Parmi les AODs, l'edoxaban, tel que suggéré par les résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, semble se distinguer par une diminution significative du risque de complications hémorragiques sévères par rapports aux AVKs chez les patients diabétiques.

INTRODUCTION

La fibrillation atriale non valvulaire (FANV) représente une indication majeure d'anticoagulation orale. Introduits avec succès au cours de la dernière décennie, les anticoagulants oraux directs (AODs), inhibant de façon ciblée soit le Facteur Xa (FXa), soit le Facteur IIa (thrombine), se sont imposés comme des agents antithrombotiques de choix pour les patients en fibrillation atriale (FA), prescrits en première intention ou en remplacement d'un anti-vitamine-K (AVK). Il s'agit du dabigatran (Pradaxa[®]), du rivaroxaban (Xarelto[®]), de l'apixaban (Eliquis[®]) et de l'edoxaban (Lixiana[®]) (1).

Plusieurs études importantes ayant inclus des dizaines de milliers de patients ont en effet clairement démontré les avantages majeurs des AODs par rapport aux AVKs chez les malades avec FANV candidats à une anticoagulation orale (2-5). Une méta-analyse des quatre grands essais randomisés de phase III qui ont comparé les AODs aux AVKs pour la prévention des complications thromboemboliques de la FANV a mis en évidence un bénéfice clair d'un traitement par AOD avec une diminution de 19 % d'un critère d'évaluation combinant accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques ainsi qu'une réduction de 14 % de l'incidence des hémorragies majeures (6).

Plus récemment, plusieurs études, qu'il s'agisse de sous-analyses des essais cités ci-dessus ou de registres, ont exploré le profil d'efficacité et de sécurité d'utilisation des divers AODs dans des groupes de patients particuliers. Il s'agit notamment de malades diabétiques, de patients présentant une insuffisance rénale plus ou moins sévère et de sujets âgés voire très âgés. Le but de ces analyses est d'explorer si ces divers profils d'individus, chez lesquels la FANV est fréquente, retirent les mêmes bénéfices en termes d'efficacité et de sécurité des AODs par rapport aux AVKs que ceux inclus dans les vastes études reprises ci-dessus. Pour les patients diabétiques, à majorité de type 2, plusieurs publications récentes ont récemment revu le rôle et les bénéfices de ces AODs (7-10).

Dans le cadre de cet article, nous proposons de revoir les données les plus récentes et pertinentes de l'utilisation des AODs chez les sujets diabétiques en FANV, en particulier les résultats concernant l'edoxaban pour lequel un large effectif de diabétiques en FANV a été étudié dans le cadre de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 trial (11).

FANV ET DIABÈTE : UNE ASSOCIATION FRÉQUENTE

La FANV, une des arythmies cardiaques les plus fréquentes affectant jusqu'à 1.6 % de la population générale, représente un fardeau majeur de santé publique (12). La FANV est responsable d'un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'évènements thrombo-emboliques et d'autres pathologies cardio-vasculaires ainsi que d'admissions hospitalières et de mortalité. Il est bien établi que la prévalence de la FANV est plus importante chez les patients qui présentent des comorbidités telles que l'hypertension artérielle, une décompensation cardiaque, une maladie rénale ou un diabète sucré.

En plus d'être un facteur de risque cardiovasculaire général, le diabète, en particulier de type 2, est également associé à une probabilité accrue de FANV. Les diabétiques sont en effet presque deux fois plus susceptibles de développer tôt ou tard une FANV que des personnes non diabétiques. Le stress oxydatif accru et l'inflammation induite par des glycémies élevées et très fluctuantes entraînent en effet un remodelage structurel, électrique et électromécanique ainsi qu'une importante dysfonction de l'innervation autonome des oreillettes, favorisant *in fine* l'apparition d'une FANV (13).

Par ailleurs, en raison d'une dysfonction endothéliale vasculaire et cardiaque, le diabète est associé à un état prothrombotique associant une réactivité plaquettaire accrue, une hyper-coagulabilité sanguine et une fibrinolyse réduite.

Cet état prothrombotique est encore majoré chez les patients souffrant d'un diabète de longue évolution, en particulier s'il est traité par insuline. Le diabète est donc à juste titre un facteur important dans le calcul du score CHA2DS2-VASc utilisé en routine clinique pour estimer le risque d'accident thrombo-embolique associée à la FANV.

De plus, le duo « FANV-diabète » co-existe souvent avec d'autres comorbidités, de telle sorte que le risque d'évènements vasculaires est encore amplifié. Dans le registre EORP-AF (*EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation*), la prévalence du diabète était de 20 % (14). Ces patients étaient plus âgés et présentaient davantage de comorbidités, une moins bonne qualité de vie et une mortalité accrue toutes causes confondues, cardio-vasculaires et non-cardiovasculaires, que les non-diabétiques. Les AVC qui surviennent dans ce contexte semblent aussi avoir un moins bon pronostic.

L'impact de la qualité du contrôle glycémique sur l'incidence de la FANV *de novo* est controversé même si certains auteurs ont rapporté qu'un mauvais équilibre glycémique augmentait le risque de survenue de cette arythmie (15,16). D'autres auteurs comme Fatemi *et al.* (17) au contraire ont démontré qu'un contrôle glycémique intensif ne semblait pas influencer l'incidence de la FANV. Comme mentionné par Wang *et al.* en 2019 (13), divers traitements antihyperglycémiques ou hypotenseurs utilisés chez les patients diabétiques dont la metformine, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des récepteurs à l'angiotensine 2 pourraient réduire la FANV associée au diabète contrairement à l'insuline. L'effet spécifique sur le risque de FANV des nouveaux médicaments du diabète de type 2 qui ont démontré entre autres une cardioprotection doit encore être précisé (13). En outre, considérant un lien possible entre le stress oxydatif et l'inflammation dans le cadre d'une résistance à l'insuline et l'incidence de la FANV, les traitements ciblant ces voies pourraient aussi réduire la FANV favorisée par le diabète.

DIABÈTE, FANV ET RISQUE HÉMORRAGIQUE

En plus de l'augmentation des complications thromboemboliques et d'une mortalité plus élevée, principalement d'origine vasculaire, comparativement aux patients non-diabétiques, les personnes diabétiques souffrant de FANV présentent un risque accru d'hémorragies majeures lorsqu'ils sont traités par anticoagulants (18). Ces hémorragies sont le plus souvent gastro-intestinales. Par contre, le nombre d'hémorragies intracrâniennes n'est pas augmenté, peut-être parce que la microangiopathie diabétique rend les vaisseaux cérébraux moins susceptibles de se rompre (19).

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DES AODS (EN GÉNÉRAL) CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE AVEC FANV

Plusieurs sous-analyses pré-spécifiées, ciblant les patients diabétiques recrutés dans de grandes études évaluant l'efficacité et la sécurité des AODs, ont été publiées au cours des dernières années, dont trois en 2015, RELY-AF avec le dabigatran (19), ROCKET-AF avec le rivaroxaban (20) et ARISTOTLE avec l'apixaban (21). Les résultats ont été résumés dans une méta-analyse publiée en 2017 (18) (Tableau 1). L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 avec l'edoxaban a fait l'objet d'une publication plus détaillée en 2020 discutée ci-dessous (11).

Globalement, ces études montrent une efficacité supérieure des AODs par comparaison aux AVKs pour prévenir les embolies cérébrales ou systémiques, avec un Hazard Ratio (HR) de 0,80 (intervalle de confiance à 95 % 0,68-0,93, $p = 0,004$) chez les patients diabétiques. Ce bénéfice est comparable à la protection observée chez les patients non diabétiques (HR 0,83; 0,73-0,93, $p = 0,001$). Dans le même temps, le risque d'hémorragies majeures n'était pas significativement différent entre les deux modalités d'anticoagulation chez les personnes diabétiques (HR 0,94 ; 0,81-1,11) ou non diabétiques (HR 0,83, 0,67-1,03). Par contre, le risque d'hémorragie

intracrânienne était significativement réduit avec les AODs (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) par comparaison aux AVKs, à la fois chez les patients diabétiques (HR 0,57; 0,40-0,81, $p = 0,002$) et non diabétiques (HR 0,47; 0,32-0,68, $p < 0,0001$). En résumé, pour toutes ces comparaisons, aucune différence significative n'a été constatée entre les résultats obtenus chez les patients diabétiques et les personnes non diabétiques, ce qui témoigne d'un même profil d'efficacité et de sécurité dans les deux sous-groupes.

L'effet bénéfique d'un traitement par AOD dans la prévention des hémorragies majeures dans certaines études est peut-être lié au degré de contrôle de l'anticoagulation par AVK. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, où le contrôle du traitement par warfarine était plus strict, un traitement par edoxaban était associé à une diminution significative du nombre d'hémorragies majeures tant chez les patients diabétiques que non diabétiques. Dans l'étude ROCKET AF, où les patients traités par warfarine avaient été moins longtemps sous anticoagulation optimale, l'incidence des hémorragies majeures n'était pas différente chez les malades sous AVK ou rivaroxaban, en présence ou non d'un diabète.

TABEAU 1. Résultats des études ayant comparé un anticoagulant oral direct (AOD) avec la warfarine, avec une analyse pré-spécifiée chez les patients diabétiques comparée aux non-diabétiques

		RE-LY (19)	ROCKET-AF (20)	ARISTOTLE (21)	ENGAGE AF-TIMI 48 (11)
AOD		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dose		150/110 mg 2x/j	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j	60/30 mg 1x/j
Durée médiane (années)		2,0	1,9	1,8	2,8
Nombre de patients (n)		18.113	14.264	18.201	21.105
CHADS ₂ moyen		2,1	3,5	2,1	2,8
INR dans la cible 2-3 (%)		64	58	62	68
Patients diabétiques (%)		23	40	25	36
n AOD/n warfarine		1402 /1410	2878/2817	2284/2263	2559/2521
Patients non diabétiques		4674 /4612	4253/4316	6836/6818	4453/4492
n AOD/n warfarine					
HR Embolies cérébrale ou systémique	Diabétiques	0,63 (0,43-0,93)	0,82 (0,62-1,07)	0,75 (0,54-1,06)	0,93 (0,71-1,23)
	Non diabétiques	0,67 (0,52-0,87)	0,92 (0,75-1,12)	0,81 (0,66-1,00)	0,84 (0,7-1,02)
HR Hémorragie cérébrale	Diabétiques	0,59 (0,30-1,17)	0,60 (0,35-1,01)	0,50 (0,26-0,96)	0,4 (0,23-0,69)
	Non diabétiques	0,36 (0,23-0,57)	0,70 (0,45-1,08)	0,41 (0,28-0,59)	0,5 (0,35-0,73)
HR Hémorragies majeures	Diabétiques	1,14 (0,89-1,45)	0,96 (0,78-1,18)	0,97 (0,77-1,26)	0,79 (0,65-0,96)
	Non diabétiques	0,87 (0,74-1,02)	1,08 (0,90-1,29)	0,62 (0,52-0,73)	0,81 (0,69-0,96)

AOD : anticoagulant oral direct. HR : hasard ratio AOD versus warfarine

CHADS₂ : score basé sur 4 items : C : insuffisance cardiaque; H : hypertension artérielle; A : âge > 75 ans; D : diabète; S : antécédent de «stroke» (AVC ou AIT).

INR : International Normalized ratio

EDOXABAN CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE EN FANV : L'ÉTUDE ENGAGE AF-TIMI 48 (11)

Dans l'essai *princeps* ENGAGE AF-TIMI 48, 21105 patients présentant une FANV documentée au cours des 12 mois précédents ont été randomisés entre warfarine en traitement standard ou edoxaban à forte (60 mg par jour) ou faible dose (30 mg par jour). La dose d'edoxaban était réduite de 50 % si la clairance de la créatinine était comprise entre 30-50 ml/min, si le poids du patient était égal ou inférieur à 60 kg ou encore en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Le critère d'**efficacité primaire** était la survenue d'un AVC ou d'un événement embolique systémique (EES). Le critère de **sécurité primaire** était la survenue d'une hémorragie majeure, telle que définie par l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Le suivi médian au cours de cette étude était de 2,8 années. Ses principaux résultats ont été décrits dans un article de Louvain Médical en 2016 (22). En résumé, ils ont montré que l'edoxaban (60 mg/jour) était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et EES (HR 0.79, $p < 0.001$ pour la non infériorité). L'edoxaban a également réduit de manière significative les hémorragies majeures et les décès cardiovasculaires. L'étude a également mis en évidence un bénéfice clinique « net » d'un paramètre englobant les décès (toutes causes confondues), les AVC et EES ainsi que les saignements majeurs *versus* la warfarine (22).

Dans le cadre de la sous-analyse des patients diabétiques, seuls les résultats des malades traités par 60 mg d'edoxaban ont été pris en compte. La présence ou l'absence de diabète a été déterminée par l'investigateur local lors de la randomisation. Les diabétiques ont été subdivisés en groupes insulino – et non-insulinotraités. Des modèles de régression multivariée ont été utilisés pour ajuster les caractéristiques de base dans les groupes stratifiés en fonction du statut diabétique. Les données relatives à la concentration d'edoxaban, à l'activité anti-Xa et à l'INR ont été pris en compte pour comparer les résultats obtenus parmi les sujets traités par edoxaban (60 mg/jour) à ceux sous warfarine.

Les critères d'efficacité primaire et de sécurité de la sous analyse des diabétiques étaient identiques à ceux de l'essai principal ENGAGE AF-TIMI 48 décrits ci-dessus. Les principaux critères d'évaluation secondaires de la sous-analyse étaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'AVC/les EES ainsi que les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE, un composite d'infarctus du myocarde, AVC, EES, décès d'origine cardiovasculaire ou hémorragie) et le décès toutes causes confondues.

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ETUDIÉE : PATIENTS DIABÉTIQUES VERSUS NON-DIABÉTIQUES

Au total, 7624 des 21105 patients de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 étaient diabétiques, soit un taux de 36 %. 1270 (6 %) étaient traités par insuline. Il s'agit donc de la plus grande étude réalisée avec un AOD dans la FANV, avec également le plus long suivi (2,8 ans). De plus, pour la comparaison avec la warfarine, il est intéressant de noter que le temps passé dans la cible d'un INR entre 2 et 3 a été le plus élevé, en comparaison avec les trois études précédentes (Tableau 1). Il était aussi comparable chez les patients diabétiques (68,6 %) ou non diabétiques (68,4 %).

Il y avait moins de femmes diabétiques que non diabétiques (37 % contre 39 %, respectivement). Les patients diabétiques étaient plus jeunes (70 *versus* 73 ans) et avaient un indice de masse corporelle plus élevé (30,4 *versus* 27,8 kg/m²). Il convient de noter que les antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire étaient plus fréquents dans le groupe sans diabète que dans le groupe des diabétiques (33 % contre 21 %), tout comme l'insuffisance cardiaque congestive (63 % contre 48 %). Le score CHA2DS2-VASc moyen permettant de prédire le risque thromboembolique était de 4,6 dans le groupe diabétique et de 4,2 dans le groupe non diabétique. Lorsque le diabète n'était pas inclus dans le score, il était de 3,6 dans le groupe diabétique et de 4,2 chez les non diabétiques. Étant donné que les critères de participation à l'essai exigeaient un score CHADS2 minimum de 2, les patients non diabétiques présentaient des facteurs de risque d'AVC autres que le diabète.

Les résultats ajustés de la sous-analyse ont montré que le risque d'AVC/EES était similaire entre les patients diabétiques et non diabétiques (rapport de risque, 1,08) (Figure 1). Cependant, les patients diabétiques présentaient un risque ajusté plus élevé de décès cardiovasculaire que les sujets non diabétiques (HR 1,29), d'événements cardiaques indésirables (HR 1,28), d'hémorragies sévères (HR 1,28) et du critère composite d'AVC, d'EES, d'hémorragie majeure ou de décès de toutes causes confondues (HR 1,25).

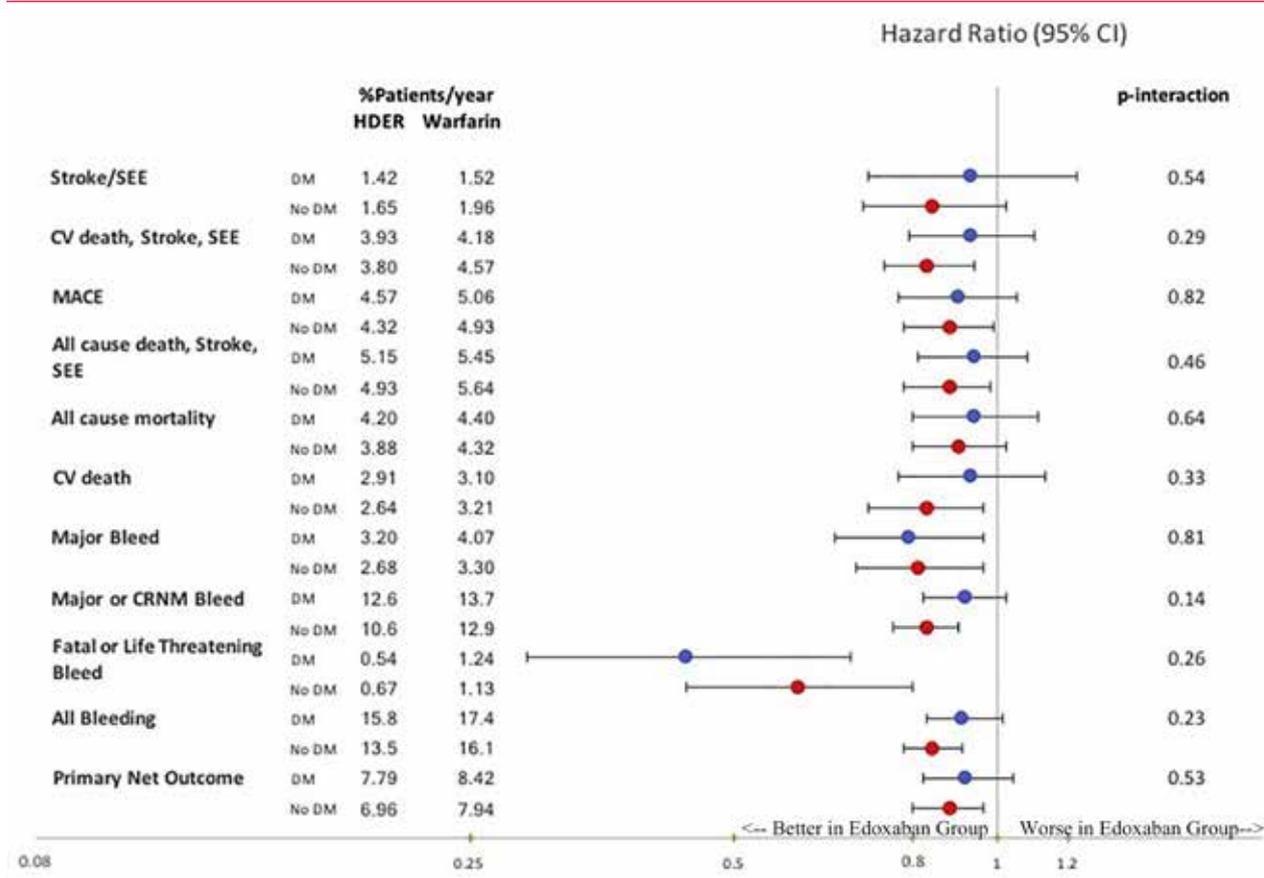
L'analyse des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'edoxaban à forte dose, stratifiées selon le statut diabétique a permis de constater que les paramètres étaient généralement similaires entre les patients diabétiques et non diabétiques, notamment les concentrations minimales d'edoxaban (34,3 et 37,2 ng/ml, respectivement ; $P = 0,04$), l'activité anti-Xa exogène minimale (0,59 et 0,68 UI/ml ; $P = 0,11$) et le pourcentage de changement par rapport à la ligne de base de l'activité anti-Xa endogène maximale ($P = 0,66$).

EFFETS DES AODS VS AVKS CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES VS NON-DIABÉTIQUES

Les résultats de l'étude principale ENGAGE AF-TIMI 48 ont montré que les taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) étaient réduits de 13 % sous edoxaban à dose élevée vs AVK. La sous-analyse n'a révélé aucune modification significative de cet effet de la réduction des AVC/EES avec l'edoxaban, par

rapport à la warfarine, lorsqu'elle était stratifiée en fonction du statut diabétique (réductions de 16 % contre 7 % dans les groupes sans diabète et avec diabète, respectivement ; P pour l'interaction = 0,54). Les auteurs ont également observé des réductions similaires de risque des autres effets évalués avec l'edoxaban vs warfarine lorsque les patients étaient stratifiés en fonction du statut diabétique (Figure 1).

FIGURE 1. Profil d'efficacité et de sécurité de l'edoxaban par rapport à la warfarine chez les patients diabétiques ou non (Référence 11)



EFFETS DES AODS VS AVKS CHEZ LES PATIENTS SOUS INSULINE VERSUS SANS-INSULINE

Il est relevant de noter que les patients diabétiques traités par insuline (n= 1270) présentaient un risque ajusté plus élevé pour tous les critères évalués, par rapport aux sujets diabétiques non insulino-traités. Il s'agissait notamment de l'AVC/EES (HR 1,44), du décès d'origine cardiovasculaire (HR 1,83), de la survenue d'évènements cardiaques indésirables graves (HR 1,78) et de l'hémorragie majeure (HR 1,31). Finalement, les auteurs ont comparé les critères d'évaluation de l'étude entre l'edoxaban à forte dose et la warfarine, avec et sans prise d'insuline. Aucun des résultats d'efficacité et de sécurité n'a mis en évidence de modification de l'effet du traitement liée à l'utilisation de l'insuline.

Si l'on compare les résultats de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 avec ceux des trois autres études RE-LY,

ROCKET-AF et ARISTOTLE (Tableau 1), l'edoxaban est le seul AOD à avoir démontré une réduction statistiquement significative du risque de saignements majeurs chez les patients avec FANV et diabète, en comparaison avec la warfarine. Pour rappel, dans l'étude ARISTOTLE, une réduction du risque de saignements majeurs avec l'apixaban par rapport à la warfarine a été observée chez les patients non diabétiques, mais pas chez les diabétiques (valeur P d'interaction entre les deux sous-groupes de patients = 0,003). Une interaction semblable statistiquement significative entre patients avec et sans diabète n'a pas été démontrée avec dabigatran, rivaroxaban et edoxaban. Les raisons susceptibles d'expliquer cette différence entre l'apixaban et les autres AODs n'apparaissent pas clairement.

Les explications de cette réduction statistiquement significative du risque de saignements majeurs chez les patients diabétiques avec FANV traités par

edoxaban, en comparaison avec la warfarine ne sont pas claires. On peut évoquer la taille de l'étude et le contingent important de patients inclus sans toutefois pouvoir exclure totalement d'éventuels biais tels que la différence de prise d'aspirine ou de distribution de comorbidités majorant le risque d'hémorragie entre les sous-populations étudiées.

EDOxaban CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE EN FANv : DONNÉES DE LA VRAIE VIE

Une récente étude « real-world », en Italie, confirme les résultats de la sous-analyse de ENGAGE AF-TIMI 48 (23). Sur la base du score de propension avec des groupes égaux de diabétiques, un traitement par edoxaban – comparativement aux AVKs – a entraîné une diminution importante des complications thromboemboliques et des hémorragies cérébrales, mais aussi des hémorragies majeures (HR 0.43). Cependant, l'étude était trop limitée (n=557) pour atteindre une signification statistique. Dans cet essai, un traitement concomitant par antiagrégants plaquettaires était le seul facteur de risque significatif pour les hémorragies majeures dans cette étude (HR 2.41, p=0001). Par ailleurs, le traitement par insuline (HR 1.76, p=0.004) et les taux élevés d'HbA1c (HR 1.17, p=0.002) étaient des facteurs prédictifs significatifs de complications thromboemboliques. La diminution des critères d'évaluation cliniques chez les patients traités par edoxaban était significativement plus importante que celle observée dans les grandes études cliniques. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le traitement par AVK est moins optimal en pratique réelle que dans les grandes études cliniques. Des taux d'anticoagulation trop faibles et trop élevés, plus fréquents, entraînent vraisemblablement d'une part une prévention insuffisante des complications thromboemboliques et, d'autre part, des hémorragies majeures plus fréquentes.

RÉFÉRENCES

1. Beyer-Westendorf J. Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Practical Considerations and Remaining Issues. *Hamostaseologie*. 2021; 41(1):35-41.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883-891.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-1151.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981-992.

CONCLUSIONS

Plusieurs études ont évalué et comparé l'efficacité et la sécurité des AODs par rapport à celles des AVKs parmi les patients diabétiques *versus* non-diabétiques en FANv.

Ces études permettent de tirer les conclusions détaillées ci-dessous :

1. Un risque supérieur d'événements thromboemboliques et de saignements a été observé chez les patients avec FANv et diabète par rapport à ceux avec FANv sans diabète.
2. Dans toutes les études publiées, les malades avec FANv et diabète bénéficient d'une réduction supérieure du risque d'AVC et d'embolies systémiques avec AODs par rapport aux AVKs. Tous les AODs démontrent un profil d'efficacité consistant chez les patients avec FANv avec ou sans diabète. Aucune interaction n'a été démontrée pour l'efficacité des AODs et le diabète. Les bénéfices des AODs en termes de réduction des accidents thrombotiques sont donc conservés chez les diabétiques par rapport aux AVKs
3. Les AODs réduisent les risques d'hémorragie cérébrale par comparaison aux AVKs avec une efficacité comparable.
4. L'edoxaban a montré dans le cadre de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, comprenant un effectif important de patients diabétiques supérieur aux autres études et avec un profil plus sévère de risque thrombotique et hémorragique, une diminution significative du risque de saignements majeurs. L'edoxaban est le seul AOD à avoir démontré une réduction significative du risque de saignements majeurs chez les sujets avec FANv et diabète.
5. Le traitement par insuline n'a pas d'impact sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'edoxaban.
6. En dehors des bénéfices ci-dessus, la facilité d'utilisation de l'edoxaban et des autres AODs (absence de monitoring, interactions médicamenteuses et alimentaires limitées, réversibilité rapide) constituent autant d'argument pour privilégier les AODs par rapports aux AVKs chez les patients diabétiques.

5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22):2093-2104.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD *et al*. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013.
7. Rustem GF, Souverein PC, van den Ham HA, de BA, Komen J. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in UK patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020.

8. Pridavkova D, Samos M, Bolek T, Skornova I, Zolkova J, Kubisz P *et al.* Type 2 Diabetes, Atrial Fibrillation, and Direct Oral Anticoagulation. *J Diabetes Res.* 2019; 2019:5158308.
9. Guimaraes PO, Peterson ED, Stevens SR, Lokhnygina Y, Green JB, McGuire DK *et al.* Antithrombotic treatment gap among patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2019; 289:58-62.
10. Pomero F, Dentali F, Mumoli N, Salomone P, Tangianu F, Desideri G *et al.* The continuous challenge of antithrombotic strategies in diabetes: focus on direct oral anticoagulants. *Acta Diabetol.* 2019; 56(12):1247-1258.
11. Plitt A, Ruff CT, Goudev A, Morais J, Ostojic MC, Grosso MA *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol.* 2020; 304:185-191.
12. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014; 35(42):2950-2959.
13. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP, Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(8):1107-1115.
14. Fumagalli S, Said SA, Laroche C, Gabbai D, Boni S, Marchionni N *et al.* Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018; 4(3):172-179.
15. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL *et al.* Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(8):853-858.
16. Chan YH, Chuang C, Chan CC, Lee HF, Huang YC, Huang YT *et al.* Glycemic status and risks of thromboembolism and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1):30.
17. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J *et al.* Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014; 114(8):1217-1222.
18. Patti G, Di GG, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(3).
19. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M *et al.* Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol.* 2015; 196:127-131.
20. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015; 170(4):675-682.
21. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJ, Hanna M *et al.* Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015; 1(2):86-94.
22. Hermans C. Edoxaban (Lixiana): un nouvel anticoagulant oral ciblant le facteur Xa au profit des patients en fibrillation atriale ou avec maladie thromboembolique veineuse. *Louvain Med.* 2016; 135 (9), 551-558.
23. Russo V, Attena E, Rago A, Melillo E, Di MP, Papa AA *et al.* Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *J Clin Med.* 2020; 9(6).

Conflits d'intérêt

C.H. déclare avoir perçu des honoraires de consultation pour participation à des Advisory Boards de la Société Daiichi-Sankyo.
C.H. et M.B. déclarent avoir perçu des honoraires pour la rédaction d'articles scientifiques de la Société Daiichi-Sankyo.

AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie Adulte, Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
2. Professeur émérite, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

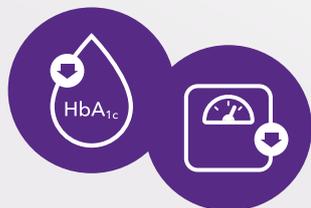
PR. CÉDRIC HERMANS, MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)
Université catholique de Louvain (UCLouvain)
Cliniques universitaires Saint-Luc
Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult Hematology
ORCID : C Hermans : orcid.org/0000-0001-5429-8437
Twitter : @HermansCedric

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

	Catégorie de remboursement	Prix public	Intervention patient (s'il répond aux critères de remboursement)
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €

Réalise beaucoup avec peu d'effort



Efficacité puissante¹



Prévention CV primaire et secondaire²



Choisi par 84% des patients naifs d'injection vs. stylo semaglutide³



CV = cardiovasculaire

DIABÈTE DE TYPE 2

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 3 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 4,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. * produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie. En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Pour renforcer le contrôle glycémique, la dose de 1,5 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 3 mg une fois par semaine ; la dose de 3 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 4,5 mg une fois par semaine. La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de SGLT2 peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. **Doses oubliées** En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma d'administration hebdomadaire habituel. **Populations particulières** Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). Insuffisants rénaux Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Insuffisants hépatiques Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiantes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, induisant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase 2 et de phase 3, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et de ces rapports après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases 2 et de phase 3. Tableau 1. Fréquences des effets indésirables du dulaglutide **Affections du système immunitaire** Peu fréquent Hypersensibilité Rare Réaction anaphylactique* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine[†] ou de la metformine plus glibépiride) Peu fréquent Déshydratation **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement[†], douleur abdominale[†] Fréquent Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation Rare Pancréatite aiguë Indéterminée Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent Lithiase biliaire, cholestyrite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare Angio-œdème[†] **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue Peu fréquent Réactions au site d'injection Investigations Fréquent Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré Peu fréquent Réactions au site d'injection* Rapportées après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 %, le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le

dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg. **Réactions indésirables gastro-intestinales** Les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg incluaient respectivement : nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces événements ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premiers semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 52 semaines, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %). Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de bloc auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 4,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées. **Immunogénicité** Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antidépandant dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IGG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et IGG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antidépandant dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antidépandant dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps antidépandant dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antidépandant dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement** suite à un événement indésirable Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), les diarrhées (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %) et les vomissements (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %). **Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg** Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg. **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, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg.afmps.be, Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, 3528 BJ Utrecht Pays-Bas : 8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 EU/1/14/956/011 EU/1/14/956/012 EU/1/14/956/013 EU/1/14/956/014 EU/1/14/956/015 EU/1/14/956/016 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 18 novembre 2020. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Trulicity® n'est pas indiqué pour la perte de poids. Le changement de poids était un critère secondaire dans les études cliniques. 2. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. Trulicity® était supérieur au placebo dans l'étude REWIND chez des patients avec un diabète de type 2 de ≥ 50 ans avec une MCV déjà établie ou ≥ 60 ans avec ≥ 2 facteurs de risque CV, en plus du traitement standard. 3. Dans l'étude head-to-head PREFER, 84% des patients naifs d'injection avec un diabète de type 2 préféraient le stylo Trulicity® au stylo semaglutide. Matza LS et al, Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-364. L'étude a été menée aux États-Unis uniquement et a utilisé le stylo semaglutide à double dose approuvé par les États-Unis, qui peut délivrer une dose de 0,25 mg ou 0,5 mg. Les patients de l'étude ont été formés pour sélectionner la dose initiale de 0,25 mg. En Belgique la semaglutide est disponible dans trois stylos différents avec des niveaux de dose uniques: 0,25 mg, 0,5 mg et 1,0 mg.

Ce matériel est destiné aux personnes légalement autorisées à prescrire ou à délivrer des médicaments.

PP-DG-BE-0167 – FEV 2021 - E.R.: ELB, rue du Marquis 1/4B, 1000 Bruxelles.

Lilly

Révolution thérapeutique en cours dans l'hyperoxalurie primaire de type 1

Arnaud Devresse^{1,2}, Nathalie Godefroid^{2,3}, Nada Kanaan^{1,2}

Ongoing therapeutic revolution in primary Type 1 hyperoxaluria

Primary hyperoxaluria Type I (PH1) is an autosomal recessive disease caused by the functional defect of hepatic alanine-glyoxylate aminotransferase, which results in overproduction of oxalate. The condition can be especially devastating for the kidneys, leading to end-stage renal disease (ESRD) during the first two to three decades of life in most patients. Currently, while the conservative treatment options are limited, they often prove inefficient in preventing ESRD. Consequently, many PH1 patients require kidney transplantation, and liver transplantation as well, which is currently the only definitive treatment option for counteracting the hepatic metabolic defect. Nevertheless, a therapeutic revolution is underway. Indeed, innovative drugs are currently being tested in clinical trials, and some preliminary data reveal their impressive efficacy in reduce hepatic oxalate overproduction. This paper reviews the current knowledge on this subject.

KEY WORDS

Primary hyperoxaluria Type 1, kidney transplantation, RNA interference drugs

L'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1) est une maladie autosomique récessive causée par un dysfonctionnement de l'enzyme hépatique alanine-glyoxylate aminotransférase, ce qui génère une production excessive d'oxalate. C'est une maladie dévastatrice, spécialement pour les reins, qui conduit à l'insuffisance rénale terminale (IRT) dans les 20 à 30 premières années de vie chez la majorité des patients. Actuellement, les traitements conservateurs sont limités et souvent inefficaces pour empêcher la survenue d'une IRT. En conséquence, beaucoup de ces patients ont besoin d'une greffe rénale associée à une greffe hépatique, qui est à l'heure actuelle le seul traitement définitif du déficit enzymatique hépatique. Heureusement, une révolution thérapeutique est en marche. En effet, des traitements innovants sont actuellement testés dans des essais cliniques et certaines données préliminaires montrent une impressionnante efficacité pour réduire la production hépatique d'oxalate. Ce travail fait le point sur les connaissances actuelles sur le sujet.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie rare et dévastatrice pour les reins. Les traitements actuels sont limités et incluent une transplantation hépatique -grevée d'une morbidité et mortalité non-négligeable- permettant de guérir le défaut métabolique.

What is already known about the topic?

Primary hyperoxaluria Type 1 is a rare disease, which can be devastating for the kidneys. Current treatment options are limited and comprise liver transplantation designed to cure the metabolic defect. However, the latter intervention is associated with non-negligible morbidity and mortality.

Que nous apporte cet article ?

Des traitements innovants sont actuellement testés dans des essais cliniques et des données préliminaires montrent une impressionnante efficacité pour réduire la production hépatique d'oxalate, rendant la transplantation hépatique obsolète. Ce travail fait le point sur les connaissances actuelles sur le sujet.

What does this article bring up for us?

Innovative drugs are currently being tested in clinical trials, and preliminary data reveal their impressive efficacy in reducing hepatic oxalate overproduction, which renders liver transplantation obsolete. This paper reviews the current knowledge on this subject.

INTRODUCTION

Les hyperoxaluries primaires sont un groupe de maladies autosomiques récessives qui sont associées à une production accrue d'oxalate hépatique. Des trois formes actuellement décrites, l'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1) est la plus fréquente et la plus sévère, notamment au niveau rénal. En effet, la majorité des patients souffrant d'HP1 présente une insuffisance rénale terminale (IRT) entre l'âge de 20 et 30 ans (1).

L'HP1 est extrêmement rare avec une prévalence de l'ordre de 1-3 cas/million d'habitants en Europe (2). Elle est néanmoins plus prévalente dans certaines régions où les mariages consanguins sont plus nombreux (>10% dans certaines régions d'Afrique du Nord et d'Asie mineure) (3). L'HP1 est essentiellement une maladie pédiatrique avec un âge médian au diagnostic de 5.5 ans (1). Néanmoins, il n'est pas rare que des adultes soient diagnostiqués HP1 (4).

À ce jour, les possibilités thérapeutiques (dites conservatives) sont contraignantes pour les patients et souvent peu efficaces à les protéger de l'IRT (5). De plus certains patients (essentiellement les adultes) entrent dans la maladie alors qu'ils sont déjà en IRT (4). Dès lors, beaucoup des patients HP1 vont à terme avoir besoin d'une transplantation rénale (TR) qui fait face à de nombreuses difficultés. Comme l'HP1 résulte d'un déficit métabolique hépatique, les stratégies de transplantation actuelles comprennent toujours une transplantation hépatique, soit combinée à la TR, soit avant la TR (approche séquentielle). Or, la transplantation hépatique est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes.

Heureusement, une véritable révolution est en marche avec de nombreuses nouvelles approches thérapeutiques actuellement en phase de développement clinique et pré-clinique. Sans aucun doute, ces traitements innovants vont profondément modifier la prise en charge des patients souffrant d'HP1 dans un futur très proche.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPEROXALURIE PRIMAIRE DE TYPE 1

L'HP1 est causée par une dysfonction de l'enzyme hépatique alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) qui catalyse la transamination du glyoxylate en glycine. Il en résulte une production excessive d'oxalate et de glycolate (Figure 1) (1). L'oxalate forme ensuite un sel calcique hautement insoluble. Le seul organe capable d'éliminer cet excès d'oxalate est le rein. À un stade précoce, l'HP1 se manifeste cliniquement par des épisodes répétés de lithiases urinaires, par de la néphrocalcinose et finalement par un déclin progressif de la fonction rénale. Ces manifestations sont les conséquences d'une oxalurie (OxU) excessive. À partir d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30-45 mL/min/1.73 m², le rein n'est plus capable d'éliminer les stocks d'oxalate qu'il reçoit (1). Dès lors, l'oxalémie plasmatique (OxP) augmente et dépasse rapidement le seuil de saturation. L'oxalate va alors se déposer dans potentiellement tous les organes, essentiellement dans les os, les reins, la peau, la rétine, le myocarde, les vaisseaux sanguins et le système nerveux central. Cette situation clinique s'appelle l'oxalose systémique qui peut être associée à des manifestations cliniques sévères voire fatales (Figure 2) (1).

FIGURE 1.

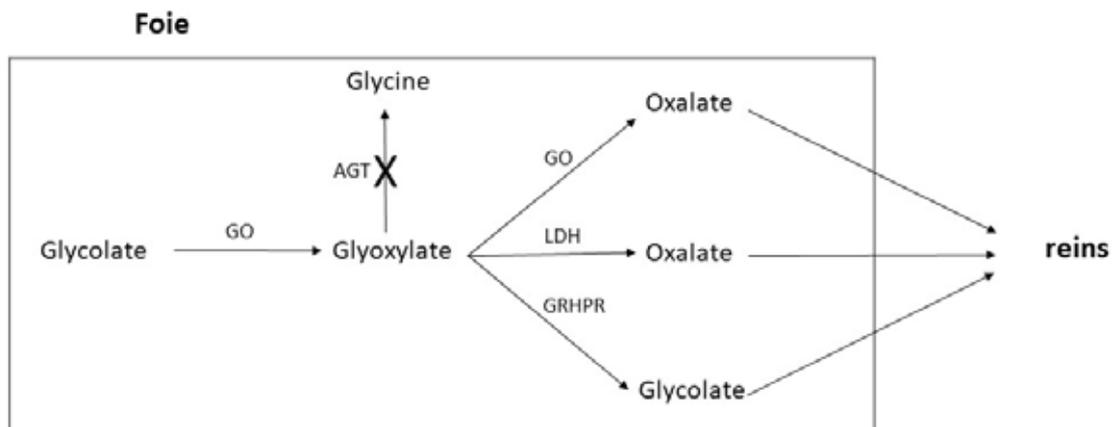
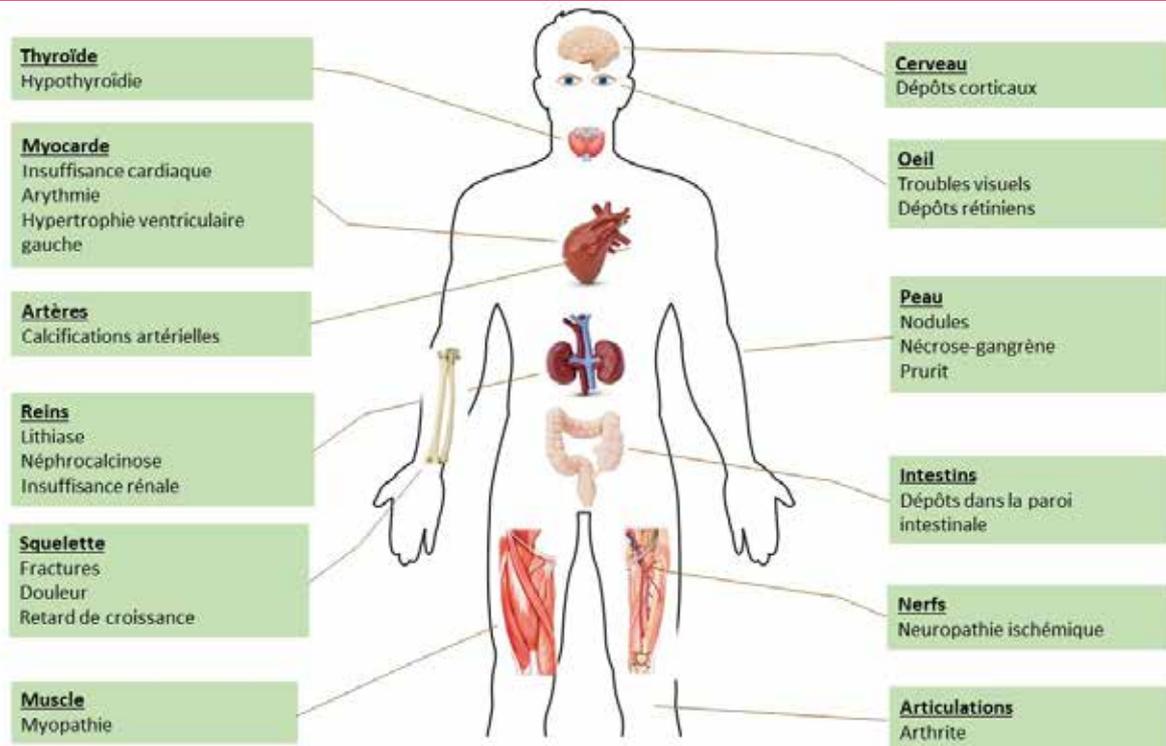


FIGURE 2.



GÉNÉTIQUE

L'HP1 résulte de mutations dans l'AGXT, le gène codant pour l'AGT. À ce jour, plus 190 mutations ont été décrites (6). Cependant, la corrélation génotype-phénotype est très pauvre dans cette maladie, avec une hétérogénéité clinique importante pour des mêmes mutations, même chez des jumeaux homozygotes (1). La seule corrélation génotype-phénotype connue est la réponse à la pyridoxine (un cofacteur essentiel pour le bon fonctionnement de l'AGT), essentiellement décrite chez les patients porteurs des mutations Gly170Arg et Phe152Ile. (1,7)

TRAITEMENTS ACTUELS

Les mesures conservatrices, qui doivent être mise en route rapidement une fois le diagnostic posé, associent une hydratation massive (>3 litres/m², nécessitant parfois une gastrostomie chez les jeunes enfants), les inhibiteurs de la cristallisation urinaire de l'oxalate de calcium (le citrate de potassium, ou de magnésium en cas d'insuffisance rénale) et la pyridoxine (à une dose initiale de 5 mg/kg/jour qui peut être progressivement augmentée jusqu'à 20 mg/kg/jour) (1). La pyridoxine est une excellente molécule chaperonne qui stabilise l'AGT et favorise son importation dans le peroxysome où elle agit dans l'hépatocyte (Figure 1) (8). Néanmoins, comme déjà évoqué, elle est surtout efficace chez les patients porteurs de certaines mutations génétiques.

Lorsque le DFGe est < 30 mL/min/1.73 m², la greffe

combinée hépato-rénale est proposée, surtout en cas de déclin rapide de la fonction rénale. En effet, à ce niveau d'insuffisance rénale chronique (IRC), le niveau de rétention systémique d'oxalate est tel que l'évolution vers l'IRT est inéluctable. La greffe hépato-rénale doit être la plus précoce possible et si possible avant la prise en dialyse chronique. En effet, en dialyse, l'oxalose systémique s'aggrave rapidement. Des stratégies d'hémodialyse intensives (hémodialyse quotidienne, hémodialyse nocturne ou une combinaison d'hémodialyse et de dialyse péritonéale) sont alors nécessaires pour minimiser ce stockage systémique en essayant de maintenir une OxP < 20-35 µmol/L (seuil à partir duquel la saturation de l'oxalate de calcium est dépassée) (1). Malgré cela, la production hépatique est tellement importante qu'atteindre un niveau d'équilibre entre la production et l'élimination de l'oxalate est difficile voire illusoire. Il existe alors un risque que cette charge oxalique systémique (essentiellement osseuse) soit mobilisée dès après la TR et précipite dans le greffon rénal, ce qui peut occasionner une dysfonction voire un échec précoce. Dès lors, une approche séquentielle peut être proposée dans ce genre de situation. Elle consiste en une transplantation hépatique pour traiter le déficit enzymatique, suivie d'une hémodialyse intensive pour vider les stocks d'oxalate et enfin une TR. Néanmoins, le bénéfice de cette stratégie n'a jamais été clairement établi dans la littérature.

Par ailleurs, il a été démontré qu'après greffe combinée hépato-rénale, l'hyperoxalurie persiste pendant des années (9). Cela montre à quel point le stoc-

kage systémique est majeur et prend du temps à se vider, même après correction du déficit métabolique hépatique. En conséquence, les mesures conservatrices (hyperhydratation, utilisation des inhibiteurs de la cristallisation) doivent être maintenues après la double greffe hépato-rénale (combinée ou séquentielle) jusqu'à normalisation de l'OxU et de l'OxP.

Même si ces stratégies donnent de résultats satisfaisants au terme de survie rénale à 5 ans de l'ordre de 76-78% (9,10), la morbidité et la mortalité liées à la greffe hépatique ne sont pas négligeables, surtout pour une population aussi jeune. Une étude de registre européenne a montré une survie à 5 et 10 ans de 80% et 69%, respectivement (11).

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

De nombreuses approches thérapeutiques innovantes sont en cours de développement clinique et pré-clinique (12).

LES MOLÉCULES ARN INTERFÉRENTES

L'ARN interférence (ARNi) est un mécanisme cellulaire naturel permettant la régulation de l'expression d'un gène via des « small interfering RNAs » (siRNAs). Des siRNAs synthétiques peuvent être développés afin de cibler un transcrite d'ARN messager endogène d'un gène donné, conduisant à son clivage et *in fine* à la suppression de la synthèse de la protéine encodée (13).

Une des enzymes clefs de la synthèse hépatique d'oxalate est la glycolate oxydase (GO) (Figure 1). Le lumasiran est un ARNi ciblant la GO hépatique. Trois études cliniques de phase 3 sont actuellement en cours, incluant respectivement des patients PH1 de 6 ans et plus avec un DFG_e ≥30 mL/min/1.73m² (Illuminate A), des patients PH1 de ≤5 ans avec une fonction rénale normale (Illuminate B) et des patients de tout âge avec un DFG_e ≤45 mL/min/1.73m² incluant des dialysés chroniques (Illuminate C). Les résultats partiels d'Illuminate A montrent une réduction de 65% de l'OxU à 6 mois de traitement sans effet secondaire important (14).

Le nedosiran est un autre ARNi qui cible la lactate dehydrogenase (LDH) hépatique (Figure 1). Une étude de phase 3 (**NCT04042402**) est en cours.

STIRIPENTOL

Le stiripentol est un anti-épileptique utilisé de longue date dans le syndrome de Dravet. Il est capable d'inhiber la LDH hépatique (Figure 1). Le stiripentol a montré son efficacité *in vitro* et *in vivo* dans des modèles expérimentaux, ainsi que chez une patiente HP1 avec fonction rénale normale et qui présentait des lithiases récidivantes (15). Malheureusement, des cas cliniques publiés plus récemment ont montré des résultats décevants (16). Néanmoins, une étude de phase 2

(**NCT03819647**) est en cours. Cette molécule a le très grand avantage d'être très peu couteuse et, si elle montre une efficacité, pourrait devenir une option thérapeutique très intéressante, notamment dans les pays en voie de développement.

OXALABACTER FORMIGENES

Oxalabacter formigenes est une bactérie anaérobie qui colonise le tractus digestif humain et qui utilise l'oxalate comme seule source d'énergie. Des études antérieures ont montré des résultats conflictuels quant à l'efficacité de l'administration orale d'*Oxalabacter formigenes* chez les patients HP1 (17,18). Une étude de phase 3 est néanmoins en cours (**NCT03938272**).

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

La transplantation d'hépatocytes allogéniques a été essayée dans le passé, avec des résultats assez décevants (12). L'obstacle principal était que le nombre d'hépatocytes requis pour une greffe réussie était très important et qu'il était difficile de se procurer une telle quantité techniquement. Néanmoins, des essais pré-cliniques ayant pour objectif de délivrer un gène AGXT normal à un hépatocyte via différents vecteurs sont actuellement en cours (12). Une autre approche récemment développée dans un modèle animal murin HP1 consiste à utiliser la technique *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR)/Cas 9 nuclease pour inhiber le gène *HAO1* qui code pour la GO (Figure 1) (19).

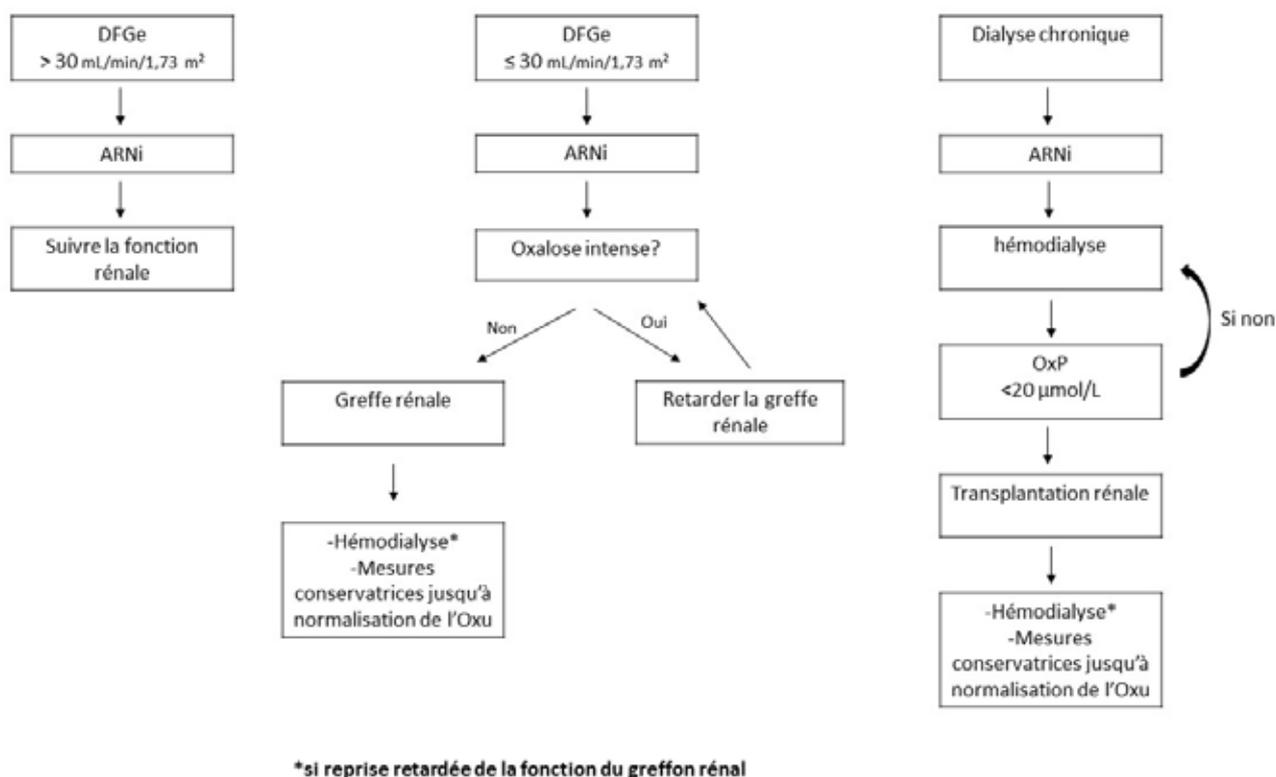
PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Sans aucun doute, ces thérapies innovantes vont drastiquement et rapidement modifier la prise en charge des patients HP1 en améliorant leur qualité de vie et en réduisant la prévalence d'IRT associée à la maladie. Le lumasiran semble le plus avancé dans son développement clinique. Récemment, la FDA (*Federal Drug Administration*) américaine et la commission européenne ont autorisé la mise sur le marché du lumasiran pour toutes les tranches d'âge. Son arrivée en Belgique en routine clinique est donc imminente.

Avec l'avènement futur des ARNi, la greffe hépatique devrait disparaître des stratégies thérapeutiques pour les patients HP1 avec IRT pour faire place à de nouvelles stratégies de greffe comme celle que nous avons récemment proposée (Figure 3) (20).

Enfin, n'oublions pas que l'HP1 est bien plus prévalente dans certains pays émergents que dans nos contrées occidentales et qu'il est peu probable que les systèmes de soins de santé de ces pays soient capables d'assurer le coût (qui sera certainement important) de ces thérapies innovantes. Nous devrions réfléchir à des propositions permettant de ne pas exclure ces patients de ces avancées médicales.

FIGURE 3.



RÉFÉRENCES

1. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013; 369 (7): 649-658.
2. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pédiatrique*. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10 Suppl 8: 3-7.
3. Kamoun A, Lakhoua R. End-stage renal disease of the Tunisian child: epidemiology, etiologies, and outcome. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10 (4) : 479-482.
4. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (10): 3855-3862.
5. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, Tsimaratos M, Jansen F, Llanas B, *et al*. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. 2009; 76 (7): 767-773.
6. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Bourdain CA, Hulton SA *et al*. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int*. 2014; 86 (6): 1197-1204.
7. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Jansen F, Mourani C, *et al*. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. 2010; 77 (5): 443-449.
8. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832 (10): 1776-1783.
9. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, *et al*. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant*. 2010; 10 (11): 2493-2501.
10. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskiene R, *et al*. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (3): 458-465.
11. Jamieson NV, European PHI Transplantation Study Group. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol*. 2005; 25 (3): 282-289.
12. Weigert A, Martin-Higuera C, Hoppe B. Novel Therapeutic Approaches in Primary Hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018; 23 (4): 349-357.
13. Milliner DS. siRNA Therapeutics for Primary Hyperoxaluria: A Beginning. *Mol Ther*. 2016; 24 (4): 666-667.
14. Garrelfs S, Frishberg Y, Hulton S, Koren M, O'Riordan W, Cochat P, *et al*. Illuminate A, a phase 3 study of lumasiran, an investigational RNAi therapeutic, in children and adults with primary hyperoxaluria type 1 (PH1). *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(suppl 3).

15. Le Dudal M, Huguet L, Perez J, Vandermeersch S, Bouderrique E, Tang E, *et al.* Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning. *J Clin Invest.* 2019; 129 (6): 2571-2577.
16. Martin-Higueras C, Feldkötter M, Hoppe B. Is stiripentol truly effective for treating primary hyperoxaluria ? *Clin Kidney J.* 2020; sfaa068, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa068>.
17. Hoppe B, Beck B, Gatter N, von Unruh G, Tischer A, Hesse A, *et al.* Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006; 70 (7): 1305-1311.
18. Hoppe B, Groothoff JW, Hulton SA, Cochat P, Niaudet P, Kemper MJ, *et al.* Efficacy and safety of Oxalobacter formigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (11): 3609-3615.
19. Zheng R, Li Y, Wang L, Fang X, Zhang J, He L, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated Metabolic Pathway Reprogramming in a Novel Humanized Rat Model Ameliorates Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int.* 2020; 98 (4): 947-957.
20. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (12): 2136-2145.

Conflits d'intérêt : AD est investigateur principal pour Alnylam. NG et NK n'ont pas de conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. Service de néphrologie, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgique
3. Service de néphrologie pédiatrique, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. ARNAUD DEVRESSE, MD
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de néphrologie
 Avenue Hippocrate, 10
 1200 Brussels, Belgium
arnaud.devresse@uclouvain.be

La responsabilité sociale en santé : quel rôle pour notre faculté de médecine et pour nos diplômés ?*

Jean-François Deneff¹, Dominique Pestiaux², Louis Van Maele³, Ségolène de Rouffignac⁴

Social accountability in health-care: What is the role of our medical faculty and of our graduates in this domain?

In a world that is undergoing profound and accelerated mutations, medical schools are increasingly challenged and they must adapt and innovate in order to meet their societal requirements. During the last century, the concept of social accountability has gained momentum, thereby reflecting the need to render everyone aware of their interdependence with the whole society. Medical schools are getting organized to progressively implement this accountability, and its principles and projects, as well. In addition, this paper illustrates the commitment of the medical school of Université catholique de Louvain to become a socially-accountable institution.

KEY WORDS

Social accountability, medical schools, medical education, research, family medicine / general practice, healthcare, university, student

What is already known about the topic?

The concept of social accountability promotes the adaptation of our actions to the societal needs. It is actually at the heart of future thinking and innovation in medical schools.

What does this article bring up for us?

This article takes stock of the international involvement and that of the Université catholique de Louvain in the actions taken to endorse social accountability in healthcare.

*Cet article résulte d'une présentation faite par JFD et DP au bureau de la faculté de médecine. Les auteurs remercient le Prof C Minguet pour la relecture et la correction de la section portant sur le CAMG.

Dans un monde en mutation profonde et accélérée, les facultés de médecine sont soumises à des défis d'adaptation et d'innovation pour répondre à l'évolution des besoins de la société. En l'espace d'un siècle, le concept de responsabilité sociale a pris de l'ampleur, reflet de la nécessité de la conscientisation de chacun de son interdépendance avec le monde qui l'entoure. Les facultés de médecine s'organisent pour endosser cette responsabilité. Cet article revient sur l'émergence de ce concept au sein de celles-ci, sur ses principes et sur des exemples de projets. Il illustre aussi l'engagement de la faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain à devenir une faculté socialement responsable.

Que savons-nous à ce propos ?

Le concept de responsabilité sociale promeut l'adaptation de nos actions en fonction des besoins de la société. Il est au cœur des réflexions et des réformes à venir pour les facultés de médecine.

Que nous apporte cet article ?

Cette article fait le point sur l'implication internationale de l'Université catholique de Louvain dans les actions menées pour endosser la responsabilité sociale en santé.

LE RAPPORT FLEXNER (1910) ET LA PLACE PRÉDOMINANTE DE L'APPROCHE SCIENTIFIQUE DANS LA FORMATION MÉDICALE

En 1910, la fondation Carnegie demanda à Abraham Flexner (un non médecin) un rapport sur la qualité de la formation des médecins aux USA. Ce rapport eut un impact historique sur les programmes de formation dans les facultés de médecine (*medical schools*) américaines et du monde entier (1).

Ce rapport préconisait entre autres :

- une solide formation scientifique de base aux sciences de la vie avant d'entrer dans la formation spécifiquement médicale orientée vers la clinique ;
- une place importante de l'approche scientifique dans la formation et l'utilisation de cette approche dans la démarche clinique ;
- l'incorporation dans le programme d'exercices de laboratoire et de phases d'éducation au lit du malade ;
- l'accréditation des institutions de formation des médecins par des experts externes.

Reconnaissons que la structure de la formation médicale correspond aujourd'hui encore grandement à ces recommandations dans notre Alma Mater comme dans la presque totalité des facultés de médecine du monde. Cette part importante de la science, dans la formation et la pratique médicale, est illustrée aujourd'hui par l'approche EBM (médecine basée sur les preuves). Les médecins appliquent les meilleures données de la science et sont attentifs à orienter leurs actes en tenant compte des valeurs du patient et de leur propre expertise (2). Mais quelle place accordons-nous réellement dans notre cursus à l'intégration de ces valeurs et des besoins individuels ?

VERS UNE NOUVELLE APPROCHE DE LA FORMATION MÉDICALE ?

Depuis quelques années, un mouvement baptisé « *Beyond Flexner Alliance* » (3) s'est créé avec comme but de promouvoir des valeurs humaines et sociales dans la formation et l'exercice des professions de santé. Il s'agit de voir le soignant non pas uniquement comme un scientifique, mais également comme un agent de santé communautaire et acteur de changement social en allant donc au-delà des recommandations de Flexner. Mettre l'idée de l'équité en santé au centre du champ de la médecine et positionner celle-ci comme agent de guérison individuelle et sociale est la base de ce mouvement qui, par exemple, évalue la mission sociale de l'enseignement médical à l'aide de trois indicateurs : combien de praticiens choisissent les soins de santé primaires, combien pratiquent dans des zones en manque de soignants et quel pourcentage de minorités sociales sont représentées dans le monde des soignants ?

Ce changement de paradigme témoigne d'une prise de conscience de la responsabilité sociale (RS) d'une faculté de médecine. Nous abordons dans la suite de cet article l'origine de ce concept, son application aux facultés de médecine ainsi qu'au sein de notre propre faculté.

ÉMERGENCE ET ÉVOLUTION DU CONCEPT DE RESPONSABILITÉ SOCIALE

DÉVELOPPEMENT INITIAL DANS LES ENTREPRISES

Le concept de RS a d'abord été formellement abordé dans le monde de l'entreprise (4) qui en a fait aujourd'hui une priorité pour son personnel et un argument de marketing pour se faire reconnaître dans un monde où les priorités ont changé et où l'attention à l'environnement et aux conséquences sociales de nos actions est devenue prioritaire. Les déclinaisons du concept sont cependant multiples et traduisent des conceptions philosophiques et des valeurs différentes. Il est décrit que les anglo-saxons s'inscrivent davantage dans une approche volontariste ou contractuelle, à l'opposé d'une vision européenne qui l'envisage comme une obligation

basée sur des réglementations publiques – on parle alors d'approche institutionnelle (5).

ÉVOLUTION ET ADAPTATION AU MONDE DES SOIGNANTS

Si on regarde la relation singulière entre le médecin et son patient, la médecine est par essence et *a priori* socialement responsable, comme le préconise depuis des siècles le serment d'Hippocrate. Le texte historique du serment consacre son premier paragraphe à la reconnaissance par le jeune médecin de ses maîtres, le reste du serment concerne la relation individuelle du médecin avec son patient. L'intégration de la dimension sociale de la médecine apparaît dès la première phrase des versions plus modernes du serment (Ordre des médecins de Belgique) (6). Elle témoigne d'une évolution du rôle du soignant parallèlement à l'évolution de la société.

Ces évolutions se reflètent également dans la définition même de la santé. La définition actuelle a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé et date de 1946. Elle ne parle plus de la santé comme absence de maladie mais comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, et qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Aujourd'hui, elle est remise en question par de nouveaux concepts tels que celui de santé positive qui prend en compte les fonctions physiques, le bien-être mental, le sens (de la vie), la participation sociale, la qualité de vie et le fonctionnement au quotidien (7,8). Cette nouvelle vision de la santé a un caractère individualiste en considérant que les individus sont entièrement responsables de leur santé, ce qui n'est pas toujours le cas puisqu'il faut tenir compte des limites parfois non choisies de chacun. Redéfinir la santé et prendre en compte la dimension sociale de celle-ci (en intégrant les déterminants de santé) nous semble essentiel pour adapter notre rôle de soignant... et *a fortiori* d'enseignant.

LES VALEURS CENTRALES CONCRÈTES DE LA RS EN SANTÉ (RSS)

La RSS repose sur un socle de valeurs qui sont communes à tout système de santé et dont la mise en pratique est spécifique à un lieu, une pratique, une culture, une éducation (9).

Les valeurs de base de tout système de santé sont la **qualité** pour rechercher une réponse optimale aux besoins d'une personne dans son contexte de vie, l'**équité** pour mettre chaque citoyen à l'abri de toute discrimination devant les services de soins, de prévention et de rétablissement de la santé, la **pertinence** pour relier toute action spécifique à l'ensemble des déterminants de santé et l'**efficacité** dans le souci d'utiliser de façon optimale les ressources disponibles pour satisfaire ces valeurs. D'autres valeurs sont également liées à la RSS et varient en fonction du contexte local.

NAISSANCES D'ORGANISATIONS INTERNATIONALES EN LIEN AVEC LA RESPONSABILITÉ SOCIALE EN SANTÉ : L'EXEMPLE DE TUFH

Dans le monde anglo saxon, *Toward Unity for Health* (TUFH) est une organisation dont le but est de promouvoir des systèmes de santé équitables, orientés vers la communauté, dans une approche éducative mettant en avant la responsabilité sociale en santé (10). TUFH souligne que des éléments tels que le haut niveau d'attente du public, l'augmentation des coûts, la reconnaissance des déterminants de santé sociaux et environnementaux, les inégalités de santé et d'accès aux soins, la pauvreté, les migrations sont des raisons de développer la RSS. TUFH s'est avant tout centrée sur les population et pays défavorisés, la santé publique et la médecine de première ligne. C'est le plus souvent ce qui a été observé dans les facultés de médecine, y compris chez nous (11).

PROJET DE RECHERCHE ACTION DANS LES FACULTÉS FRANCOPHONES ET NAISSANCE DU RIFRESS

En 2006, la Société Internationale Francophone d'Éducation Médicale (SIFEM) a mis en place un groupe d'action prioritaire sur la RS dans les facultés de médecine. Ce groupe a travaillé en concertation avec la CIDMEF (Conférence Internationale des Doyens des Facultés de Médecine d'Expression Française) et a impliqué plus de 60 facultés francophones dans le monde dont celle de l'UCLouvain. Une publication relatant ces travaux a été réalisée en 2015 (12).

Une réunion de consensus mondial a été organisée en Afrique du Sud en 2011, regroupant tous les responsables au niveau mondial, y compris la SIFEM. Dix axes prioritaires ont été identifiés et publiés, ils sont repris dans le tableau I (13).

Les axes proposés dans la déclaration du consensus mondial

- Axe 1 : Anticipation des besoins en santé de la société
- Axe 2 : Création de partenariats avec le système de santé et autres acteurs
- Axe 3 : Adaptation aux rôles nouveaux des médecins et autres professionnels de la santé
- Axe 4 : Éducation basée sur des résultats escomptés
- Axe 5 : Instauration d'une gouvernance réactive et responsable
- Axe 6 : Redéfinition de normes pour l'éducation, la recherche et la prestation de services
- Axe 7 : Amélioration continue de la qualité en éducation, recherche et prestation de services
- Axe 8 : Institutionnalisation de mécanismes d'accréditation.
- Axe 9 : Adhésion aux principes universels et adaptation au contexte local
- Axe 10 : Prise en compte du rôle de la société

La réflexion a progressivement mis en exergue le concept de partenariat. En effet, la RSS concerne tous les acteurs de la santé et pas seulement les médecins. Un tel partenariat se révèle indispensable afin que l'action spécifique d'un acteur soit poursuivie ou valorisée par un ou plusieurs autres acteurs pour un impact significatif et durable sur la santé.

Le partenariat est repris dans l'axe 2 et reflète la préoccupation du monde de la santé qui ne peut agir que dans une large concertation avec les personnes concernées : ce sont les professionnels de santé, les gestionnaires des systèmes et institutions de soin, les décideurs politiques, les communautés, y compris les patients et bien sûr les institutions de formation (14).

Le besoin de proposer à tous les acteurs partenaires d'avoir un lieu commun d'échange et d'action a mené en 2019 à la création du Réseau International francophone de Responsabilité Sociale en Santé (RIFRESS). L'élargissement aux autres intervenants de la santé est une évolution logique et cohérente pour un projet transversal aux grands enjeux sociétaux.

Le premier congrès du RIFRESS s'est tenu à Rabat en 2019 et le suivant devait avoir lieu à Bruxelles en 2020. Il devait avoir pour thème : « Responsabilité sociale en

santé et développement durable ». Vu les circonstances, le RIFRESS a organisé ses premières journées virtuelles en début mars 2021 (Pour toute info, voir le site du RIFRESS) (15).

RESPONSABILISATION DES INSTITUTIONS DE FORMATION EN SANTÉ

L'OMS définit la responsabilité sociale des facultés de médecine ou de la santé comme étant « L'obligation d'orienter la formation qu'elles donnent, les recherches qu'elles poursuivent et les services qu'elles dispensent, vers les principaux problèmes de santé de la communauté, région et/ou nation qu'elles ont comme mandat de desservir » (14).

Dès lors, comment orienter les actions des facultés de médecine vers les besoins de la société que ce soit dans l'enseignement, la recherche ou le service à la communauté ? De plus, ces besoins évoluent : que l'on évoque les problématiques environnementales, les questions liées aux réseaux sociaux ou encore, l'avènement du populisme dans bien des états et la paupérisation croissante de certaines catégories de populations, toutes ces questions vives de la société

ont un impact sur la santé de nos contemporains et justifient une attention particulière.

Plus spécifiquement et en ce qui concerne la formation des futurs soignants on peut se poser les questions suivantes : Comment tenir compte des besoins des services spécialisés dans les hôpitaux périphériques pour répartir les places de stages ? Quelle proportion de diplômés choisissent la pratique de première ligne ou les spécialités en pénurie ? Combien de médecins pratiquent dans les régions éloignées ou en manque de soignants ? Comment prendre en compte les besoins des médecins en formation dans le cadre de l'activité clinique afin d'éviter l'épuisement professionnel des soignants ?

QUELQUES EXEMPLES CONCRETS DANS LE MONDE

Un changement culturel majeur a été d'impliquer les patients pas seulement comme exemples ou témoins de situations cliniques (nous avons tous connus les cours « cliniques », les stages et les tours de salle) mais aussi comme partenaires, interlocuteurs et acteurs dans l'enseignement, la recherche ou le soin. À l'université de Montréal, plus de 200 patients partenaires avec un profil de formateur sont déjà engagés dans l'enseignement auprès des étudiants (16). Plusieurs dizaines de patients partenaires au profil « ressource » font partie intégrante de démarches d'amélioration continue du partenariat de soins et de services sociaux, et des patients partenaires au profil « co-chercheurs » prennent part à des projets de recherche.

En Tunisie, le manque de soignants dans des régions éloignées a conduit à la réalisation d'un projet de campus délocalisé sous la responsabilité des 4 facultés de médecine du pays qui se sont répartis les zones géographiques en fonction de leur localisation. Des cliniciens mais aussi des enseignants académiques ont accepté de consacrer une partie de leur temps pour pratiquer dans ces régions et y proposer un enseignement continu de qualité (12).

À la faculté de médecine de Tours, une large concertation a été organisée avec tous les acteurs de la région desservie, lors d'une journée de travail consacrée à la responsabilité sociale en santé. De celle-ci ont découlé une dizaine de recommandations à implémenter dans un avenir proche. En particulier, les étudiants peuvent signer un contrat d'engagement de service public. Ce contrat donne droit, en sus des rémunérations auxquelles les étudiants et internes peuvent prétendre du fait de leur formation, à une allocation mensuelle versée jusqu'à la fin de leur études médicales. En contrepartie de cette allocation, les étudiants s'engagent à exercer leurs fonctions, à titre libéral ou salarié, à compter de la fin de leur formation dans les lieux d'exercice où l'offre médicale est insuffisante et/ou la continuité de l'accès aux soins est menacée. Ils sont le plus souvent appelés à pratiquer en priorité dans les zones de revitalisation rurale et les zones urbaines sensibles (17).

ET À L'UCLouvain ?

Le concept de RSS est bien ancré dans la culture de la faculté de médecine où la médecine de 1^e ligne est prioritaire, la coopération au développement bien développée et l'enseignement progressivement adapté aux besoins de la société. Nous aurions pu citer ici les nombreuses initiatives existant dans les facultés du secteur des sciences de la santé, dans les domaines de l'enseignement, de la coopération au développement, des systèmes de santé, de l'épidémiologie et les nombreux stages possibles en pays défavorisés. De plus, la faculté participe activement au projet RS des facultés de médecine depuis son début en 2006. Des collègues ont collaboré à la rédaction d'articles, la réalisation d'ateliers et diverses communications sur le sujet.

En 2015, la SIFEM a organisé un congrès international de pédagogie des sciences de la santé à la faculté de médecine de l'UCLouvain. Le programme a placé la RSS comme thème central et ceci a donné lieu à un numéro spécial de la revue Pédagogie Médicale (18).

Deux mémoires de recherche clinique ont été réalisés sur le sujet : l'un était consacré à la recherche-action conduite par le groupe des facultés de médecine francophones (19). L'autre mémoire avait pour titre « La responsabilité sociale des facultés de médecine et la migration des étudiants camerounais » (20).

AU CENTRE ACADÉMIQUE DE MÉDECINE GÉNÉRALE (CAMG)

Le CAMG est soucieux de former des futurs médecins généralistes conscients de leur RSS et prêts à s'engager dans la société. Être socialement responsable, c'est d'abord connaître la réalité sociale qui nous entoure et trouver sa place et son rôle dans la société.

Pour déterminer le rôle de la médecine générale dans la société, avec l'appui du philosophe Jean-Michel Longneaux, le CAMG tente depuis un an de définir les valeurs qu'il désire mettre en avant dans la médecine générale. Une cellule interne de réflexion et d'action en RS a été créée. Elle réfléchit de manière transversale pour que la RS du CAMG se manifeste dans toutes ses actions.

EN MATIÈRE DE FORMATION

Depuis deux ans, le concours d'entrée en spécialisation en médecine générale a été adapté dans le but d'explorer la motivation, la capacité de réflexivité et de flexibilité, la conscience du rôle sociétal des candidat.e.s. Cette innovation fait l'objet d'une publication en cours de soumission.

Au niveau de l'enseignement, le CAMG s'efforce d'intégrer autant que possible d'autres profils de soignants afin d'offrir un regard interdisciplinaire sur les pathologies observées en médecine générale. En collaborant avec d'autres institutions de soins visant

des publics particuliers (par exemple Médecins du Monde), le CAMG fait l'effort de s'affranchir des limites sectorielles des services de soins de santé. Un module d'enseignement sur la RS et ses enjeux a été mis en place pour les assistants en spécialisation. Ce module a fait l'objet d'une présentation au congrès du RIFRESS à Rabat en 2019. Les étudiants eux-mêmes y ont présenté le cours et ce qu'ils en ont retenu.

Un autre module d'enseignement du master de spécialisation est consacré à la décision médicale partagée, où les préférences du patients entrent dans le processus de décision (21).

Concernant les stages, le CAMG porte une attention à l'attractivité des futurs médecins généralistes vers les zones en pénurie, comme le témoigne l'analyse réalisée en 2018 concernant l'offre des stages dans ces régions (22) et la mise en place d'un système de cartographie des lieux de stages intégrant le critère de zone en pénurie. Récemment, une réflexion a été menée concernant la gestion des incidents critiques vécus en stage. Coordonnée par des sociologues externes et avec l'appui de la Méthode d'Analyse en Groupe (Réseau MAG asbl), elle a inclus l'ensemble des acteurs concernés – administratifs, académiques, maîtres de stages, assistants, stagiaires – en vue d'une co-construction de savoirs et de solutions durables (publication en cours).

EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Outre l'encadrement de mémoires et de travaux de fin d'études sur des thématiques directement ou indirectement liées à la responsabilité sociale, le CAMG s'implique dans des projets communautaires en tant qu'acteurs du pentagone : par exemple dans le projet pilote BOOST, *Better Offer and Organization thanks to the Support of a Tripod model*, de la région bruxelloise dans le cadre du plan conjoint en faveur des malades chroniques « Des soins intégrés pour une meilleure santé ». Ce consortium de plus de 50 partenaires a pour objectif d'améliorer la réponse aux besoins spécifiques des personnes malades chroniques, de leurs aidants proches et des professionnels de santé, en se basant sur l'articulation de 3 fonctions clés : support, concertation et liaison.

Une thèse de doctorat menée par Louis Van Maele (sous la promotion de Jean Macq (IRSS)) est également en cours portant sur la clarification du concept de responsabilité sociale des médecins, dont les conclusions pourraient inspirer la définition du profil de médecin que nous souhaitons former dans le futur.

EN MATIÈRE DE SERVICES

Des membres du centre académique de médecine générale sont impliqués dans le réseau international de responsabilité sociale en santé (RIFRESS). Ségolène de Rouffignac y coordonne le groupe de travail sur

la formation tandis que Louis Van Maele participe activement au groupe « recherche ». Ils contribuent, avec l'aide de nombreux autres acteurs, à l'organisation de la seconde conférence du RIFRESS qui est attendue en 2022 à Bruxelles.

CONCLUSIONS ET PISTES POUR LE FUTUR

Au travers de l'implication de certains de ses membres dans l'émergence du concept de RSS, notre faculté n'a pas à rougir face aux innovations qui sont déployées dans d'autres facultés ou pays.

La pandémie COVID19 que nous vivons nous oblige à nous interroger sur le partenariat entre acteurs du monde de la santé, acteurs du monde économique et social. La pandémie révèle nos failles et nous invite à réfléchir sur les valeurs humanistes centrales de notre société aujourd'hui : drames humains dans les MRS ; importance des contacts sociaux chez les personnes fragiles ; difficultés de l'accompagnement des personnes en fin de vie vu la contagiosité du virus ; causes socio-économiques et environnementales de la pandémie,

Mais les enjeux à venir sont peut-être encore plus grands. En ce qui concerne l'urgence climatique, un article récent du NEJM (23) nous rappelle que : "Although ultimately the best medicine for the climate crisis is preventive – the urgent reduction of green house gases- we cannot ignore the myriad ways in which our patients' health is already being harmed and our responsibility to improve our practice". S.Myers (24) souligne l'impact de l'anthropocène qui a pour conséquence que l'humain est devenu la force dominante de la planète avec des conséquences très importantes connues et à venir sur la santé des populations. On comprend dès lors l'importance d'une RSS, d'une intégration de la santé dans toutes les décisions de société (« Health in all policies »), d'une prise de conscience de notre interdépendance à l'échelle planétaire (« Global Health ») et des objectifs de développement durable.

Promouvoir la RSS chez nos étudiants et futurs professionnels de la santé ce n'est pas donner plus d'heures de cours ou créer des cours nouveaux, c'est, par l'exemple et par des allusions fréquentes et ciblées, rendre nos futurs diplômés plus compétents, plus créatifs, plus communicants, plus critiques et plus citoyens.

Cela implique entre autres les approches suivantes :

- Éviter le maintien de l'approche de la médecine en silos et faciliter le dialogue entre tous les professionnels de santé, ce qui implique que ce dialogue soit déjà ébauché et enseigné au cours des études....
- Favoriser la discussion des universités avec les autres partenaires impliqués dans la RSS. Promouvoir le décroisement des institutions et l'implication directe des facultés

de médecine sur le terrain pour répondre aux besoins, notamment en terme de pénurie de professionnels de santé dans certaines zones.

- Participer à l'humanisation de la profession en enseignant une médecine basée sur des valeurs.

- Construire un sens commun, là où le burn out chez les soignants devient une problématique importante.
- Développer une éthique de la solidarité.

RÉFÉRENCES

1. Mitka M. The Flexner report at the century mark : a wake-up call for reforming medical education. *JAMA*. 2010; 303 (15): 1465-1466.
2. Haynes R B, Devereaux P J, & Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Vox Sanguinis*. 2002 ; 83 Suppl 1 : 383-386. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2002.tb05339.x>
3. Beyond Flexner Alliance. <https://beyondflexner.org/>
4. De Woot P. *Responsabilité sociale de l'entreprise: faut-il enchaîner Prométhée ?* Editeur Economica Paris, 2005.
5. Cauli M-D, Boelen C, Pestiaux D., Ladner J, & Millette B. *Dictionnaire francophone de la responsabilité sociale en santé*. Presse Universitaires de Rouen et du Havre, 2019.
6. *Ordre des médecins de Belgique : serment d'Hippocrate (2011)* <https://www.ordomedic.be/fr/l-ordre/serment-%28belgique%29/>
7. Huber M, André Knottnerus J, Green L, Van Der Horst H, Jadad A R, Kromhout D, et al. How should we define health? *BMJ (Online)* 2011, 343(7817), 1-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4163>
8. <https://www.masantepositive.be/>
9. Boelen C, Heck JE, OMS. Définir et mesurer la responsabilité sociale des facultés de médecine. Genève: Organisation mondiale de la santé, 1995 [On-line]. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66532/WHO_HRH_95.7_fre.pdf;jsessionid=55EB69926BE86378206A6E50D4F6664D?sequence=1.
10. The Network: Towards Unity for Health (TUFH). <https://thenetworktufh.org/>
11. de Rouffignac S, Pierre N, Tchomba Djuiko K, Pestiaux D. La responsabilité sociale en santé. *Louvain Med*, 2018; 137(10) 581-586.
12. Ladner J, Maher J, Poitevien G, Pestiaux D, Maison PG, Gomès J, et al. (2016). Responsabilité sociale des facultés de médecine francophones: organisation, résultats et leçons apprises du projet de recherche-action international des facultés de médecine francophones. *Pédagogie Médicale*, 2015 16(3): 189-200. <https://doi.org/10.1051/pmed/2016004>
13. œuvre collective. Consensus mondial sur la responsabilité sociale des facultés de médecine — Contribution collective de la conférence pour le consensus mondial sur la responsabilité sociale des facultés de médecine. *Pédagogie médicale* 2011; 12(1):37-48.
14. Boelen C. La stratégie de l'OMS « Vers l'Unité Pour la Santé » et la responsabilité sociale des facultés de médecine. *Santé Publique (Paris)*. 2003; 15(HS):137. doi:10.3917/spub.hs030.0137.
15. Réseau International francophone pour la responsabilité sociale en santé : <https://RIFRESS.ORG>
16. Faculté de médecine de Montréal. Site partenariat-patients : <https://medecine.umontreal.ca/faculte/direction-collaboration-partenariat-patient/>
17. Ibidem réf 12 partenariat régional Tours <https://med.univ-tours.fr/version-francaise/la-faculte/vie-etudiante/contrat-dengagement-de-service-public>
18. Volume spécial sur la responsabilité sociale des facultés de médecine. *Pédagogie Médicale* 2016; 16(3) DOI: <https://doi.org/10.1051/pmed/2016006>
19. Pierre, N. (2018). Responsabilité Sociale des Facultés de Médecine : Recherche-action au sujet des politiques de responsabilité sociale en milieu facultaire à travers une étude qualitative dans les facultés concernées. (mémoire en médecine)
20. Tchomba, K. (2019). La responsabilité sociale des facultés de médecine Et migration des étudiants Camerounais. (mémoire en master en médecine)
21. Minguet C. Décision médicale partagée en pratique clinique : quels obstacles ? *Revue médicale Suisse*. 2019; 15 (669), 1997.
22. de Rouffignac S, Theys C. (2018). Underserved areas of family doctors in Wallonia, Belgium: Are we socially accountable as medical school? In 86 th EGPRN meeting (pp. 1-2).
23. Salas R N. The Climate Crisis and Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2020 (February); 589-591. <https://doi.org/DOI:10.1056/NEJMp2009027>
24. Myers SS. Planetary health: protecting human health on a rapidly changing planet. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2860-2868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32846-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32846-5)

AFFILIATIONS

1. Professeur émérite, prorecteur honoraire pour les affaires médicales.
2. Professeur émérite, directeur honoraire du CAMG
3. Médecin généraliste, Doctorant, Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), Université catholique de Louvain, Belgique, Centre Académique de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Université catholique de Louvain
4. MD, MPH-IH, Centre académique de Médecine Générale, Université catholique de Louvain

CORRESPONDANCE

Pr. (ém.) Jean-François Deneff
Prorecteur honoraire pour les affaires médicales
jean-francois.deneff@uclouvain.be

Réaction granulomateuse du visage sur produits de comblement siliconés dans le décours d'une rupture de prothèse mammaire

Laetitia Famerée (a), Céline De Halleux.(b,c), Liliane Marot.(a), Claire Dachelet.(a,b), Carlos Graux.(c), Hugues Fierens (d)

Granulomatous reaction to silicone fillers following breast prosthesis rupture

The foreign body granuloma skin reactions to silicone fillers at the injection area have been widely reported in the literature, and they may even occur several years after the injection. Several cases of silicone migration into adjacent areas have been reported. On the other hand, and to the best of our knowledge, concomitant occurrences of granulomas at very old injection sites owing to massive silicone release following breast prosthesis ruptures have not yet been published.

The description of "siliconomas" or granulomas as a reaction to silicone is well established in the literature, though the exact underlying pathophysiological mechanism is not completely elucidated. This clinical case raises the question of a potential immune-mediated sensitization, which is deemed secondary to rupturing of silicone breast prosthesis. While these undesirable events are rare, they may become more common due to the rise in breast implant operations, given that most of them are silicone gel-filled implants.

KEY WORDS

Silicone, granuloma, breast prosthesis, fillers

What do we already know about it?

The injection of silicone fillers is known to be responsible for foreign body granulomas, which can appear several years post-injection.

The reactions are difficult to treat, given that it is impossible to remove the cutaneous injectable products.

What do we learn in this article?

A silicone leak from a ruptured implant can remotely provoke granulomatous reactions at old silicone injection sites.

In certain cases, the administration of methotrexate allows for treating these complex issues.

Les réactions cutanées de type granulome à corps étranger au niveau des zones d'injection de produits de comblement siliconés ont été largement rapportées dans la littérature et ce, même plusieurs années après l'injection de ceux-ci. Plusieurs cas de migration de silicone dans des zones adjacentes ont également été décrits. En revanche et à notre connaissance, aucun cas d'apparition concomitante de granulomes sur des anciens sites d'injection éloignés suite à une libération massive de silicone sur rupture de prothèse mammaire n'a été publié.

La description de « siliconomes » ou granulomes sur silicone est bien établie dans la littérature bien que le mécanisme physiopathologique exact ne soit pas encore complètement élucidé. Ce cas clinique pose la question d'une possible sensibilisation immuno médiée secondaire à la rupture de la prothèse mammaire siliconée. Ces effets secondaires rares risquent d'être plus fréquents avec la pose plus répandue d'implants mammaires dont l'immense majorité est composée de gel de silicone.

Que savons-nous à ce propos ?

Le silicone injecté comme produit de comblement est connu pour engendrer l'apparition de granulomes à corps étrangers après un délai de survenue pouvant atteindre plusieurs années.

Le traitement de ces réactions est complexe vu la difficulté de retrait des injectables cutanés.

Que nous apporte cet article ?

La libération de silicone suite à une rupture de prothèse mammaire peut déclencher des réactions granulomateuses à distance sur des sites d'anciennes injections cutanées de silicone.

Le méthotrexate permet dans certains cas de remédier à cette problématique complexe.

OBSERVATION

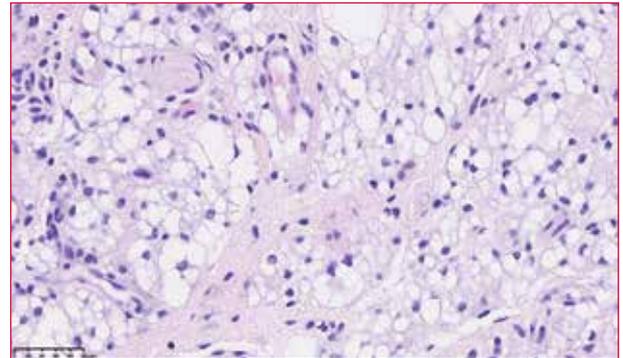
Une femme de 51 ans était référée dans le service de dermatologie pour avis et bilan d'un œdème isolé (sans atteinte laryngée, ni urticaire associée) du bas du visage (lèvres, cou et joues) qui avait débuté environ 6 mois auparavant. Au départ fluctuant et plus important le matin au réveil, il était ensuite devenu constant à la lèvre supérieure. Par ailleurs, la patiente signalait également le gonflement concomitant d'une masse sous cutanée à son avant-bras droit. Les variations de volume de cette masse suivaient curieusement le rythme des poussées du visage.

Son traitement habituel comprenait de la lévothyroxine, du pantoprazole, du bisoprolol, de la simvastatine et une pilule contraceptive oestroprogestative. La patiente ne prenait, par ailleurs pas d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ni d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Elle était vendeuse dans un magasin de textiles. Un premier bilan en allergologie permettait de mettre en évidence un prick test cutané légèrement positif pour le latex, le reste du bilan allergologique était négatif (IgE, Radio Allergo Sorbent Test ou RAST des pneumallergènes et extraits alimentaires). Un traitement antihistaminique à hautes doses lui avait été administré depuis une semaine, ainsi qu'une corticothérapie par méthylprednisolone 32 mg à doses dégressives. Ce traitement améliorait la symptomatologie mais une récurrence rapide de celle-ci s'observait à l'arrêt des corticoïdes, les antihistaminiques seuls étaient inefficaces. D'autre part, elle avait subi plusieurs opérations chirurgicales dans les mois précédant la symptomatologie. D'abord, récemment en orthopédie pour une fracture du genou avec mise en place d'un matériel d'ostéosynthèse ôté par la suite. Elle avait également bénéficié 6 mois plus tôt d'un remplacement de ses prothèses mammaires siliconées suite à une chute, avec rupture complète de la prothèse du côté gauche, et microfissures à droite. À la suite de ces interventions un traitement par tramadol et ibuprofène avait été entrepris pendant trois à quatre semaines. Un premier bilan sanguin était réalisé et ne mettait en évidence qu'un syndrome inflammatoire (CRP à 58 mg/L) et une augmentation légère des fractions 3 et 4 du complément. Un bilan d'angioedème héréditaire était effectué avec recherche de C1q et C1 inhibiteur et s'était avéré normal. Un traitement à base d'acide tranexamique (Exacyl®) combiné au danazol (Danatrol®) était également tenté sans résultat probant.

En un premier temps, le rôle potentiel d'un angioedème en lien avec son allergie au latex était suspecté mais l'éviction du latex et la poursuite du traitement antihistaminique n'avaient pas permis d'amélioration significative. Il était donc décidé d'effectuer une exérèse du nodule sous cutané de l'avant-bras droit en chirurgie plastique. L'analyse histopathologique de ce nodule permettait de mettre en évidence une réaction inflammatoire chronique granulomateuse

autour de nombreuses petites vésicules optiquement vides évoquant une réaction sur corps étranger. Une sarcoïdose avait alors été évoquée dont le bilan s'était avéré négatif. Dans le même temps une biopsie de la lèvre supérieure avait été réalisée avec suspicion de macrochéilite granulomateuse de Miescher (en lien avec une possible sarcoïdose). L'analyse histopathologique de cette deuxième biopsie confirmait une réaction granulomateuse histiocyttaire sur des vacuoles optiquement vides compatibles avec du silicone (Figure 1).

FIGURE 1. Biopsie (HEx40)



Suite à cette deuxième biopsie, une anamnèse complémentaire avait permis de découvrir que la patiente avait subi des injections de produits de comblement siliconés plus de 15 ans auparavant au sein de la lèvre supérieure. Le produit avait été testé préalablement dans son avant-bras droit avant de le lui injecter dans la lèvre supérieure.

Il a donc été conclu à une réaction de type granulome contre corps étranger sur produits de comblement siliconés de survenue tardive (15 ans environ après l'injection de ceux-ci). Vu la survenue rapide (une semaine) de cette réaction après la rupture de la prothèse mammaire, il est probable que cette dernière ait joué un rôle déclencheur. Du point de vue thérapeutique, une exérèse chirurgicale du matériel siliconé à la lèvre supérieure était irréalisable vu la diffusion de celui-ci. La patiente était donc traitée par méthotrexate 12,5mg/semaine (avec acide folique 4mg à 48 heures de la prise) combiné en un premier temps à des injections locales d'acétonide de triamcinolone 10mg à raison d'une injection par mois. Ces injections locales étaient interrompues après 6 mois avec bon contrôle du gonflement tout en poursuivant uniquement le traitement par méthotrexate 12,5mg par semaine. Actuellement, il existe toujours une stabilisation clinique avec un recul de 13 mois.

DISCUSSION

Les silicones sont des composés inorganiques formés d'une chaîne silicium-oxygène sur laquelle se fixent des groupes organiques. En faisant varier les chaînes, leurs liaisons et les groupes fixés, on obtient

une grande variété de matériaux dont la consistance varie du liquide au plastique dur en passant par la gomme ou le gel. La description de « siliconome » ou granulome sur silicone est parfaitement décrite dans la littérature bien que son mécanisme physiopathologique exact ne soit pas encore complètement élucidé (1). De multiples observations démontrent qu'une réaction de type granulome à corps étranger peut se manifester plusieurs mois à plusieurs années après l'injection (2). La figure 2 représente un exemple de ce type de réaction. La figure 3 correspond à une chéilite granulomateuse de Miescher dont l'image clinique est similaire à celle de notre patiente. Ces réactions ont d'abord été décrites sur les sites d'injection. Ensuite, il a été démontré que les silicones peuvent migrer à distance via le système lymphatique (3-5) notamment suite à l'implantation de prothèses mammaires (4). Le silicone a longtemps été considéré comme chimiquement inerte, n'entraînant aucune réponse immunologique. Cependant il a été rapporté des réactions inflammatoires granulomateuses liées à des implants mammaires notamment (4) ainsi que de rares cas d'hypersensibilité allergique à des composants en silicone de stimu-

FIGURE 2. Exemple d'une réaction granulomateuse à corps étranger sur injection de comblement. Collection du Pr Tennstedt



FIGURE 3. Chéilite granulomateuse de Miescher. Collection du Pr Tennstedt



lateurs cardiaques, d'implants cochléaire et de neurostimulateurs médullaires (6-9). Le silicone pourrait en effet être dégradé en silice, connue comme agent irritant et potentiellement allergisant (10)

Cependant, à notre connaissance, aucun de ces cas ne décrit la survenue rapide (1 semaine) de granulomes sur des anciens sites d'injection de produits de comblement siliconés après libération massive de silicone suite à une rupture de prothèse mammaire. Un seul cas récemment rapporté par Chen *et al.* (11), signale l'apparition d'une granulomatose disséminée avec nodules faciaux, périorbitaires et corporels, apparue 5 ans après la mise en place de prothèses mammaires en silicone. Le bilan par IRM a mis en évidence des prothèses grossièrement intactes mais présentant une rupture intracapsulaire occulte. La patiente avait également une histoire d'injection faciale à visée cosmétique sans que le produit ne soit clairement identifié. Elle avait bénéficié d'un traitement immunosuppresseur systémique par méthotrexate en combinaison avec la doxycycline, ainsi que d'une ablation de ses implants mammaires. Une autre publication décrit l'apparition de granulomes au visage 7 ans après des injections de silicone à visée esthétique et de façon simultanée dans le genou et le coude, 20 ans après un accident de la route sur résidus de silice (quartz) (10). Les auteurs mettent en avant l'hypothèse physiopathologique d'une hypersensibilité retardée.

Notre patiente a été traitée avec succès par du méthotrexate. Deux autres publications démontrent l'efficacité du méthotrexate dans le traitement de réactions granulomateuses sur comblement siliconés au visage (11, 12). La première option thérapeutique reste l'utilisation de corticoïdes injectables in situ. D'autres produits ont également été utilisés en intra lésionnel comme la bléomycine et le 5-fluorouracile. La doxycycline (100 mg deux fois par jour) et la minocycline (100 mg par jour) ont également été utilisées pour leur effet anti-inflammatoire. D'autres molécules à effet anti-inflammatoire comme l'éta-nercept, l'imiquimod et le tacrolimus ont permis de traiter avec succès des maladies granulomateuses et pourraient également représenter une option thérapeutique pour certains patients. D'autres traitements ont été signalés, incluant l'utilisation de corticoïdes oraux, allopurinol, colchicine, isotrétinoïne, cyclosporine (11,12). L'exérèse chirurgicale du matériel exogène est recommandée lorsque celle-ci est possible.

La physiopathologie de la réaction granulomateuse sur silicone est débattue. Certains auteurs, proposent une immunogénicité propre avec une réponse spécifique d'antigène du silicone (13), alors que d'autres parlent d'une modulation de la réponse immunitaire par un rôle adjuvant et pro-inflammatoire. Certains auteurs rapportent aussi le rôle de divers facteurs déclencheurs tels des traumatismes locaux, des infections ou des vaccins. Une prédis-

position génétique particulière pourrait également favoriser ce type de réaction (14). D'autres cas sont également décrits suite à des injections de silicones contaminés ou contenant des additifs (13). Dans notre cas, la question d'un rôle immunogène direct (antigénique) du silicone paraît le plus vraisemblable vu l'apparition rapide de la symptomatologie suite à la libération massive de silicone. Une réaction sur additifs ou contaminant semble peu plausible vu l'origine différente des deux sources de silicone.

Ce cas clinique pose la question d'une possible sensibilisation antigénique primaire au silicone via les injections à la bouche et au bras et d'une réaction immunitaire secondaire déclenchée des années plus tard par la rupture de la prothèse mammaire. Cela ouvre les portes d'une recherche plus approfondie pour comprendre les mécanismes faisant intervenir la mémoire immunologique dans les réactions granulomateuses sur corps étrangers non protéiques. Enfin, l'intérêt de l'utilisation du méthotrexate dans cette indication semble bien réel.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En cas de réaction granulomateuse sous-cutanée du visage il est important d'orienter l'anamnèse sur des injections à visée esthétique pouvant dater de plusieurs années au préalable.

Il est nécessaire d'informer les patientes désirant bénéficier de prothèse mammaire du risque de réaction immunitaire liée à la libération de silicone lors de rupture accidentelle ou lors de microfissures liées à la perte progressive de l'étanchéité de la prothèse (situation plus courante).

Le méthotrexate peut être proposé dans la prise en charge de réactions granulomateuses sur injections de silicone.

Les produits injectables dermiques à base de silicone devraient être proscrits.

RÉFÉRENCES

1. Winer LH, Sternberg TH, Lehman R, Ashley FL. Tissue reactions to injected silicone liquids. A report of three cases. *Arch Dermatol*. 1964; 90: 588-98.
2. Wilkie TF. Late development of granuloma after liquid silicone injections. *Plast reconstr surg*. 1977; 60(2): 179-88.
3. Travis WD, Balogh K, Abraham JL. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1985; 16(1): 19-27.
4. Hausner RJ, Schoen FJ, Pierson KK. Foreign body reaction to silicone gel in axillary lymph node after an augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1978; 62: 381-4.
5. Schwartzfarb EM, Hametti JM, Romanelli P, Ricotti C. Foreign body granuloma formation secondary to silicone injection. *Dermatol Online J*. 2008; 14(7): 20.
6. Oprea ML, Schnöring H, Sachweh JS, Ott H, Biertz J, Vazquez-Jimenez JF. Allergy to pacemaker silicone compounds: recognition and surgical management. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 1275-7.
7. Puri S, Dornhoffer JL, North PE. Contact dermatitis to silicone after cochlear implantation. *Laryngoscope*. 2005; 115: 1760-2.
8. Kunda LD, Stidham KR, Inserra MM, Roland PS, Franklin D, Robertson Jr JD. Silicone allergy: a new cause for cochlear implant extrusion and its management. *Otol Neurotol*. 2006; 27: 1078-82.
9. Delaplace M, Maître F, Dufour T, Landrieux I, Gauthier P, Jebira P *et al*: Erythème cutané provoqué par une neurostimulation cordonale postérieure : deux observations. *Ann Dermatol Venerol*. 2010; 137: 297-300.
10. Pimentel L, Barnadas M, Vidal D, Sancho F, Fontarnau R, Alomar A. Simultaneous presentation of silicone and silica granuloma. *Dermatology*. 2002; 205: 162-165.
11. Chen TA, Mercado CL, Topping KL, Erickson BP, Cockerham KP, Kossler AL. Disseminated silicone granulomatosis in the face and the orbit. *Am J Ophthalmol Case Report*. 2018; 10: 32-34.

12. Pérez-Ruiz C, Barabash-Neila R, Zulueta-Dorado T, Conejo-Mir Sanchez J. Adverse granulomatous reaction to silicone filler treated with methotrexate. *Dermatol Surg.* 2019; 45(3): 489-492.
13. Wang LL, Thomas WW, Friedman O. Granuloma formation secondary to silicone injection for soft tissue augmentation in facial cosmetics: mechanism and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2018; 97(1-2): E46-E61.
14. Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43(2): 241-58.

Conflit d'intérêt : aucun.

AFFILIATIONS

- A. Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain, B-1200 Bruxelles.
- B. Dermatologie, CHU UCL-Namur, site Godinne, B-5530 Yvoir.
- C. Médecine interne, CHU UCL-Namur, Site Godinne, B-5530 Yvoir
- D. Dermatologie, Clinique Saint-Jean, Boulevard du Jardin Botanique 32, 1000 Bruxelles.

CORRESPONDANCE

DR FIERENS HUGUES
Clinique Saint Jean
Dermatologie
Boulevard du Jardin Botanique 32
B-1000 Bruxelles.
0496 105 897
Hugues.fierens@gmail.com



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

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

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

L'ostéome ostéoïde intra-articulaire du coude : une pathologie rare mimant une synovite inflammatoire chez un jeune patient. Diagnostic et traitement

Daniel Glesener¹, Jean-François De Wispelaere², Jean-François Nisolle², Yves Boutsen¹

Osteoid osteoma of the elbow, a rare condition that mimics inflammatory synovitis in a young patient: diagnosis and treatment

An osteoid osteoma is a small benign bone tumor of young adults, usually involving the appendicular skeleton's extra-articular portions of the lower limbs and spine, causing inflammatory pain of nocturnal recrudescence. We present the case of a 16-year-old patient with a rare intra-articular osteoma location of the distal humerus, complicated by a reactive arthritis. This condition can provoke irreversible functional impotence in case of delayed diagnosis and management. Ambulatory CT-guided percutaneous radiofrequency thermoablation, which is less invasive than surgical options, has become the gold treatment standard. This case report illustrates the atypical clinical, diagnostic, and therapeutic features of this rare pathology.

KEY WORDS

Osteoid osteoma, benign tumor, percutaneous thermo-ablation, inflammatory synovitis, elbow, CT-control

L'ostéome ostéoïde est une petite tumeur osseuse bénigne du jeune adulte, atteignant habituellement les portions extra-articulaires du squelette appendiculaire des membres inférieurs et du rachis et provoquant une douleur inflammatoire avec une recrudescence nocturne. Nous rapportons le cas d'un patient de 16 ans qui présente une localisation intra-articulaire rare de la palette humérale du coude, compliquée d'une arthrite réactionnelle. Cette atteinte inflammatoire peut causer une impotence fonctionnelle irréversible en cas de diagnostic et de prise en charge retardés. La thermoablation percutanée par radiofréquence sous guidage scanographique en ambulatoire, moins invasive que la chirurgie, est devenue le traitement de référence. Ce cas clinique illustre les particularités cliniques atypiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie rare.

INTRODUCTION

L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse atteignant majoritairement les os longs des membres inférieurs (les fémurs et les tibias dans 75% des cas) et le rachis. La localisation intra- ou périarticulaire compliquée d'une arthrite et d'un déficit de la mobilisation est rare, notamment au niveau de la palette humérale du coude (1), raison pour laquelle le diagnostic est souvent malaisé à établir et retardé. Nous rapportons le cas d'un patient de 16 ans, chez lequel une ablation percutanée par radiofréquence a été réalisée avec succès.

CAS CLINIQUE

Un jeune homme de 16 ans nous est adressé en raison d'une arthrite du coude gauche, d'apparition spontanée et isolée persistant depuis 14 mois. Il a eu dans un premier temps une tuméfaction douloureuse du coude. Progressivement, il développe une ankylose articulaire, alors que les phénomènes inflammatoires diminuent spontanément. Lorsqu'il se présente en consultation, il signale encore une symptomatologie douloureuse, essentiellement nocturne. Il ne décrit pas de psoriasis, de phénomène de Raynaud, ni d'autre douleur articulaire. L'examen clinique retrouve un déficit de 30° en extension, une mobilité limitée à 90° en flexion, ainsi qu'une amyotrophie du bras gauche. La pronosupination est relativement conservée. Cliniquement, le coude ne présente plus de synovite exsudative ni de réaction inflammatoire cutanée.

Plusieurs diagnostics différentiels ont été évoqués précédemment, notamment une suspicion d'ostéochondrite, d'entorse traumatique, de tendinite, d'algodystrophie, d'arthrite ou de crise de goutte. Les douleurs sont bien soulagées par la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (piroxicam 20 mg par jour), mais ce traitement n'a jamais permis d'obtenir une amélioration de la mobilité articulaire.

Biologiquement et sérologiquement, il n'y pas d'anomalie hormis une légère hyperuricémie à 7.5 mg/dl.

Deux scintigraphies osseuses (figure I) réalisées 5 mois et 9 mois après le début des symptômes avaient documenté une hyperfixation de l'articulation cubito-humérale gauche mais une résonance magnétique (figure II) et un arthro-scanner du coude gauche réalisés respectivement après 1 mois et 4 mois d'évolution s'étaient révélés négatifs. Une radiographie standard (figure III), réalisée après plus d'un an d'évolution, détecte de petites calcifications en projection antérieure à la fosse coronoïde associées à des appositions périostées.

FIGURE I.



Hyperfixation de l'articulation cubito-humérale gauche en scintigraphie osseuse, pré-thérapeutique

FIGURE II.



Œdème de la moelle osseuse et synovite en coupe coronale de densité intermédiaire avec suppression de graisse en IRM, pré-thérapeutique

FIGURE III.

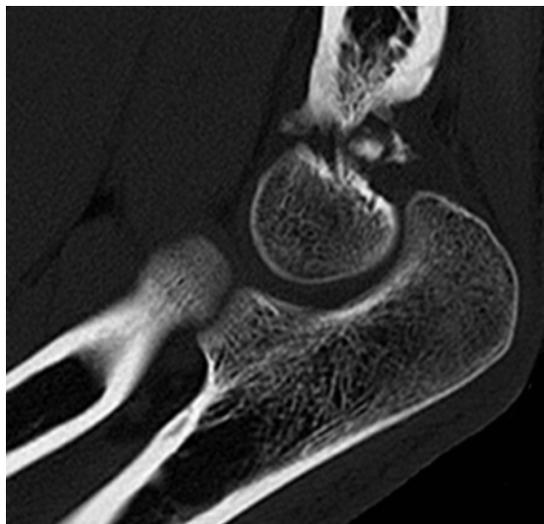


Petites calcifications en projection antérieure à la fosse coronoïde et appositions périostées en radiographie, pré-thérapeutique

Devant le caractère inflammatoire des douleurs et la notion « d'arthrite » sans anomalie biologique, le diagnostic d'ostéome ostéoïde est évoqué et finalement confirmé par un CT-scanner en coupes fines (figure IV) par la présence d'un nidus d'un diamètre de 8 mm de la palette humérale et d'appositions périostées de voisinage. La biopsie du nidus réalisée préalablement à la thermoablation par radiofréquence a mis en évidence une substance ostéoïde immature compatible avec un ostéome ostéoïde. Le patient est revu en consultation 9 mois après l'intervention. Il ne présente plus aucune limitation

fonctionnelle et le nidus s'est ré-ossifié sans lésion séquellaire scanographique (figure V), si ce n'est la persistance d'un minime ostéophyte postérieur au niveau de la fossette olécraniennne qui ne cause pas d'obstacle mécanique significatif.

FIGURE IV.



Nidus de la palette humérale et appositions périostées de voisinage en incidence sagittale en CT-scanner, pré-thérapeutique

FIGURE V.



Minime ostéophyte postérieure au niveau de la fossette olécraniennne en incidence sagittale CT-scanner, post-thérapeutique

DISCUSSION

L'ostéome ostéoïde représente 2-3% des tumeurs osseuses et 12% des tumeurs osseuses bénignes, il atteint surtout les sujets masculins âgés de 20 à 30 ans. Décrit pour la première fois en 1935 par Jaffe (2)

comme entité unique, l'ostéome ostéoïde excède rarement un diamètre de 1,5-2 cm et se présente sous la forme de tissu ostéoïde trabéculé contenu dans une substance ostéogénique fortement vascularisée. La zone de tissu ostéoïde appelée nidus, est cernée d'une ostéosclérose périphérique réactionnelle.

Dans 75% des cas, l'ostéome ostéoïde atteint la diaphyse des os longs des membres inférieurs mais toutes les structures osseuses peuvent être concernées. Sa localisation intra-articulaire, plus fréquemment rencontrée en coxo-fémoral et au poignet, est rare et ne représente que 10% des cas décrits. La localisation au coude n'est que très rarement rapportée. Dans une série de patients de 331 cas, établie par Dahlin (3), 12 ostéomes ostéoïdes seulement se localisaient au niveau du coude.

Cliniquement, la douleur d'expression inflammatoire, nocturne et soulagée par la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou de salicylés, constitue le symptôme caractéristique. Les localisations sous-périostées ou intra-articulaires posent souvent des problèmes de diagnostic de par leur symptomatologie, associée à une arthrite avec perte d'amplitude articulaire. Kattapuram *et al.* (4) ont rapporté un délai de diagnostic de 4 mois à 5 ans chez 23 des 25 cas. Ce retard de diagnostic est un des facteurs principaux de complication au long terme des ostéomes ostéoïdes intra-articulaires, la persistance de l'inflammation réactionnelle causée par la tumeur pouvant induire une chondrolyse irréversible.

Les patients atteints d'ostéome ostéoïde ne présentent pas de signes systémiques ni biologiques spécifiques.

La radiographie standard peut mettre en évidence le nidus arrondi, peu radio-opaque, entouré d'un halo présentant une densité osseuse majorée. Park *et al.* (5) ont constaté que 28.6% des ostéomes ostéoïdes avec haute suspicion clinique ne présentent pas d'anomalie radiographique. Le décalage entre l'apparition de la symptomatologie et les signes radiologiques en est la cause principale, raison pour laquelle d'autres techniques d'imagerie complémentaires doivent être considérées en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie.

La scintigraphie osseuse présente une sensibilité qui atteint les 100% et peut montrer un signe de double intensité sous forme d'un « hot spot », spécifique de l'ostéome ostéoïde, défini par une avidité centrale pour le produit de contraste, entouré d'une périphérie moins avide, correspondant à la zone de sclérose osseuse réactionnelle. Elle ne permet pas de confirmer le diagnostic positif mais sert à cibler les autres examens d'imagerie, d'autant plus si la radiographie standard est négative (5).

L'IRM n'est que rarement indiquée étant donné la présence d'une trame osseuse réactionnelle d'une part et d'un œdème de la moelle osseuse pouvant masquer les caractéristiques typiques de la tumeur

d'autre part, menant in fine à manquer le diagnostic dans 35% des cas, comme chez notre patient (6). L'IRM est utile pour le diagnostic différentiel si la scintigraphie osseuse est négative (5).

Le CT-scanner constitue l'examen de choix. À condition de réaliser des coupes fines, millimétriques, il permet de retrouver un nidus radiotransparent en cocarde pouvant contenir des calcifications centrales (7). Il augmente la spécificité du diagnostic par cette image pathognomonique par rapport à la radiographie standard et la scintigraphie. Szendroi *et al.* (8) ont rapporté une spécificité de 66% du CT-scanner pour les ostéomes ostéoïdes intra-articulaires et de 90% pour les localisations extra-articulaires. Il permet par ailleurs de visualiser les calcifications et la délimitation exacte du nidus, ce qui est important pour définir la stratégie thérapeutique des atteintes articulaires complexes.

L'arthro-scanner n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'ostéome ostéoïde intra-articulaire. Chez notre patient, l'injection de produit de contraste iodé a masqué l'ostéome sur le premier CT-scanner réalisé.

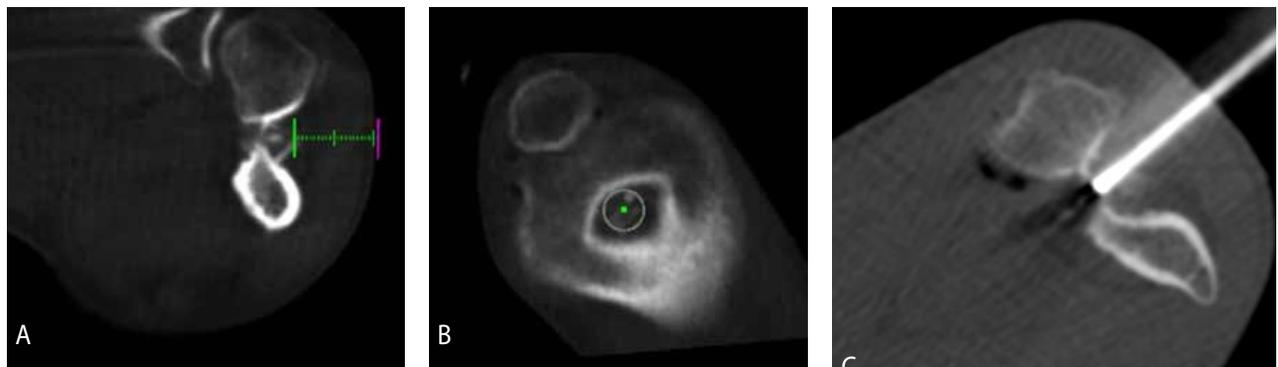
Sur le plan thérapeutique, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ainsi que les dérivés salicylés constituent le traitement de choix de première ligne pour les ostéomes paucisymptomatiques et extra-articulaires. En effet, le nidus sécrète en abondance des prostaglandines (PGE2 et PGI2) qui induisent la douleur inflammatoire et la chondrolyse en cas d'atteinte intra-articulaire (9). La résolution algique définitive est obtenue après en moyenne 33 mois de traitement anti-inflammatoire par sclérose progressive du nidus hyperactif.

Le traitement médical par anti-inflammatoires peut être considéré comme une option satisfaisante en cas de lésion osseuse extra-articulaire, mais compte tenu du risque de chondrolyse, il faut proposer une ablation de la lésion en cas de localisation intra-ar-

ticulaire.

L'exérèse osseuse chirurgicale en bloc fut longtemps considérée comme le traitement de référence mais elle est de moins en moins pratiquée depuis l'avènement d'alternatives moins invasives ces dernières 20 années (1), parmi lesquelles notamment, la technique d'ablation percutanée par radiofréquence sous guidage scanographique, ici réalisée sous CB-CT (*cone beam computed tomography*) (figure VI). Proposée en 1992 par Rosenthal (10), cette dernière est devenue le traitement de choix de l'ostéome ostéoïde par son efficacité, sa sécurité et son coût. Il existe des avantages supplémentaires de cette technique par rapport à l'agressivité invasive disproportionnée de la chirurgie traditionnelle face à la bénignité de la tumeur, d'autant plus pour les lésions de petite taille de localisation complexe intra-ou péri-articulaire, difficilement accessibles et pour lesquelles seul le traitement médical était possible. Le taux de succès rapporté est proche de 100% et le taux de récurrence est d'environ 5% au long cours (11). Les complications peuvent être à la fois directes, liés à la trajectoire percutanée de l'aiguille ; et indirectes, par d'éventuels dommages thermiques des structures vasculaires, nerveuses, articulaires (cartilage, capsule, ligaments, tendons) musculaires ou cutanées. Des cas de chondrolyse focale iatrogène suite à une atteinte cartilagineuse lors du forage et de l'ablation par radiofréquence ont été rapportés, raison pour laquelle cette technique doit être utilisée avec précaution (après planification méticuleuse de l'intervention sur base de l'imagerie) dans les lésions complexes, notamment des articulations portantes (12). Certains auteurs ont utilisé des sondes pour surveiller la température per-procédurale en temps réel ou des électrodes refroidies à l'eau afin d'éviter les dommages thermiques à proximité des structures anatomiques délicates et des petites articulations (13).

FIGURE VI.



- A et B : repérage de la trajectoire par CB-CT
- C : forage et biopsie avant thermocoagulation par radiofréquence

Seuls quelques cas de résection arthroscopique d'ostéomes ostéoides péri-et intra-articulaires sont décrits. L'arthroscopie du coude offre une bonne vue de l'espace articulaire. Le nidus peut être vu et localisé avec précision, mais l'excision complète de lésions de taille importante est souvent difficile et entraîne des résultats thérapeutiques insuffisants. Une résection excessive, surtout en cas de tumeurs profondes, peut endommager la structure articulaire adjacente. Par ailleurs, une dissection prudente est nécessaire en présence d'adhérences intra-articulaires secondaires à la chronicité de l'atteinte afin de prévenir des complications neurovasculaires iatrogènes (14).

Le désavantage majeur consiste en l'absence de documentation histologique si le geste thérapeutique n'est pas précédé d'une biopsie, que ce soit par radiofréquence percutanée ou par arthroscopie.

Notons par ailleurs que le résultat est intimement lié au repérage précis du nidus et à sa résection complète (15), et ceci quelle que soit l'attitude interventionnelle. La littérature ne fournit pas de données quant à un éventuel risque de dissémination locale en fonction des techniques utilisées.

RÉFÉRENCES

1. Noordin S, Allana S, Hilal K, *et al.* Osteoid osteoma: Contemporary management. *Orthop Rev.* 2018;10(3): 7496. 2018 Sep;25. doi:10.4081/or.2018.7496
2. Jaffe HL. Osteoid osteoma: a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone. *Arch Surg.* 1935; 31:709-728. doi: 10.1001/archsurg.1935.01180170034003
3. Dahlin DC, Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11087 cases. 5 ed. 1996: Lippincott Williams & Wilkins. 121-130.
4. Kattapuram SV, Kushner DC, Phillips WC, Rosenthal DI. Osteoid osteoma: an unusual cause of articular pain. *Radiology.* 1983;147(2):383-387.
5. Park JH, Park K, Kim S, Lee SH, Song SH, Choe JG. Radionuclide imaging in the diagnosis of osteoid osteoma. *Oncol Lett.* 2015;10(2):1131-1134. doi:10.3892/ol.2015.3258
6. Davis M, Cassar-Pullicino VN. The diagnostic accuracy of MR imaging in osteoid osteoma. *Skeletal Radiology,* 2002. 31: p. 559-569. doi:10.1007/s00256-002-0546-4
7. Ghanem I. The management of osteoid osteoma: updates and controversies. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18: 36-41. doi: 10.1097/01.mop.0000193277.47119.15
8. Szendroi M, Kollo K, Antal I. Intraarticular osteoid osteoma: clinical features, imaging results, and comparison with extraarticular localization, *J Rheumatol.* 2004 May;31(5): 957-64.
9. Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Nov;19(11): 678-89.
10. Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE. Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology.* 1992; 183: 29-33.
11. De Filippo M, Russo U, Papapietro VR, *et al.* Radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Acta Biomed.* 2018; 89 (1-5):175-185. 2018 Jan;19. doi:10.23750/abm.v89i1-5.7021
12. Bosschaert PP, Deprez FC. Acetabular osteoid osteoma treated by percutaneous radiofrequency ablation: delayed articular cartilage damage. *JBR-BTR.* 2010 Jul-Aug;93(4):204-6

CONCLUSION

Compte tenu du mimétisme avec de multiples pathologies articulaires inflammatoires, le diagnostic d'ostéome ostéoïde intra-articulaire reste difficile et souvent retardé. La localisation à la palette humérale est exceptionnelle. L'ostéome ostéoïde doit être évoqué lors du diagnostic différentiel d'une arthrite inexpliquée chez un patient jeune, surtout en l'absence d'anomalie biologique. Le diagnostic radiologique d'un ostéome ostéoïde repose sur l'identification d'un nidus aux caractéristiques bien définies. Ceci peut s'avérer complexe en cas de remaniements inflammatoires secondaires importants ou de localisation intra-articulaire, comme le démontre ce cas clinique où l'IRM et l'arthroscanner n'ont pas permis de mettre en évidence le nidus, alors qu'une radiographie standard puis un CT-scanner sans injection intra-articulaire de produit de contraste ont finalement permis de diagnostiquer l'ostéome ostéoïde. Il importe ainsi d'envisager la réalisation d'un scanner osseux en cas de synovite persistante et non-expliquée par d'autres méthodes d'imagerie, d'autant plus si une scintigraphie osseuse démontre une hyperfixation pathologique, étant donné que le retard diagnostique et la prise en charge tardive peuvent entraîner des conséquences irréversibles par chondrolyse chronique ou une ankylose articulaire secondaire. La thermoablation percutanée par radiofréquence sous contrôle scanographique est devenue le traitement de référence, surtout pour les atteintes intra-articulaires.

13. Albisinni U, Bazzocchi A, Bettelli G, *et al.* Treatment of osteoid osteoma of the elbow by radiofrequency thermal ablation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014; 23(1):e1-e7. doi:10.1016/j.jse.2013.08.011
14. Bhatia DN. Arthroscopic Excision of Osteoid Osteoma of the Elbow. *Arthrosc Tech.* 2017; 6(3):e543-e548. 2017 May;8. doi:10.1016/j.eats.2016.11.014
15. Gilliaux O, de Wispelaere JF, Charlier H, Bodart E. L'ostéome ostéoïde de l'enfant : à propos de 5 cas traités par électrocoagulation. *Arch Pediatr.* 2012 Nov;19(11):1177-81. doi: 10.1016/j.arcped.2012.08.019

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, B-5530, Yvoir, Belgique

1. Département de Rhumatologie
2. Département de Radiologie

CORRESPONDANCE

DR. DANIEL GLESENER
CHU UCL Namur, 1 Avenue Dr G Thérasse
Département de Rhumatologie
Avenue G. Thérasse 1
B-5530, Yvoir, Belgium
daniel.glesener@student.uclouvain.be
0032(0)81.42.23.42

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE

PERINDOPRIL

AMLODIPINE

Une gamme complète

pour une protection cardiovasculaire optimale!



ATORVASTATINE



PERINDOPRIL ARGININE



AMLODIPINE

10 mg / 5 mg / 5 mg

20 mg / 5 mg / 5 mg

20 mg / 10 mg / 5 mg

20 mg / 10 mg / 10 mg

40 mg / 10 mg / 10 mg



1 prise/jour¹
le matin

NOUVEAU
Dosage commercialisé

NOUVEAU
Dosage commercialisé



Remboursé en **B** et « bon marché » ² Disponible en boîtes de 30 et 90 comprimés

1. RCP LIPERTANCE. 2. Selon les prix applicables: voir date d'approbation

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE PERINDOPRIL AMLODIPINE

DENOMINATION DU MEDICAMENT : LIPERTANCE 10 mg/5 mg/5 mg - LIPERTANCE 20 mg/5 mg/5 mg - LIPERTANCE 20 mg/10 mg/5 mg - LIPERTANCE 20 mg/10 mg/10 mg - LIPERTANCE 40 mg/10 mg/10 mg. **Comprimés pelliculés.** **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé pelliculé contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 10 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslélate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslélate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslélate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de béslélate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 40 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de béslélate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (27,46 mg pour Liperance 10/5/5 mg, 54,92 mg pour Liperance 20/5/5 mg, 20/10/5 et 20/10/10 mg, et 109,84 mg pour Liperance 40/10/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Liperance 10/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre gravé avec « 1 » sur une face et « 1 » sur l'autre face. Liperance 20/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8,8 mm de diamètre gravé avec « 2 » sur une face et « 2 » sur l'autre face. Liperance 20/10/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé avec « 3 » sur une face et « 3 » sur l'autre face. Liperance 20/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé avec « 4 » sur une face et « 4 » sur l'autre face. Liperance 40/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé avec « 5 » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Liperance est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être réalisée avec les composants pris séparément. Co-administration avec d'autres médicaments : Chez les patients prenant les médicaments antitumoraux contre l'hépatite C, elbasvir/grazoprevir, ou létegravir en prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus, en cas d'utilisation concomitante avec Liperance, la teneur de Liperance en atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour. L'utilisation de Liperance n'est pas recommandée chez les patients recevant létegravir co-administré avec de la ciclespimine. Insuffisance rénale : Liperance peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. Sujets âgés : Les patients âgés peuvent être traités par Liperance suivant l'état de leur fonction rénale. Insuffisance hépatique (voir sections 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP) : Liperance doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Liperance est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Liperance chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Voir orale. Liperance doit être pris en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ; Hypertension sévère ; Choc (y compris choc cardiogénique) ; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé) ; Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde ; Antécédent d'angio-oedème (Oedème de Quincke) lié à la prise d'un IEC ; Angio-oedème héréditaire ou idiopathique ; L'association de Liperance à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) ; Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP) ; Traitement par circulation extra-corporielle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5 du RCP) ; Sténose bilatérale importante de l'artère rénale et/ou de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4 du RCP). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :* Effets hépatiques : Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement et les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques (transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale) ou qui présentent une affection hépatique évolutive doivent arrêter le traitement. A utiliser avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. Effets sur les muscles squelettiques : Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou apparition de symptômes musculaires accompagnés d'une élévation du taux de CPK > 5 fois la LSN ou si une rhabdomyolyse est suspectée. Des précautions sont à prendre quand Liperance est associé avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine et ainsi majorer le risque de rhabdomyolyse, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, kétoconazole, létegravir, orlistat, ...). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antitumoraux pour le traitement de l'hépatite C, l'érythromycine, la niacine et l'ézétimibe. Liperance ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, Liperance doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Pneumopathie interstitielle : En cas de suspicion, le traitement doit être interrompu. Diabète : Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement. Patients insuffisants cardiaque : A utiliser avec précaution. Hypertension : Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypertension symptomatique (déplétion volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Sténose des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique : A utiliser avec précaution. Contre-indications : Transplantation rénale : Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Hypertension rénovasculaire : Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré. Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale. Insuffisance rénale : Contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément chez les patients avec une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. L'amlopidine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopidine n'est pas dialysable. Patients hémodialysés : A utiliser avec précaution. Hypersensibilité/Angio-oedème : Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio-oedème. Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par oedème laryngé, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. L'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de la NEP (par exemple : racécadotril) avec un IEC peut également accroître le risque d'angio-oedème. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-oedème. Réactions anaphylactoides pendant une aphasée des lipoprotéines de basse densité (LDL) : Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoides menaçant la vie du patient, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement. Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation : Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie : A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. Particularités ethniques : Peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle et provoquer un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients noirs. Toux : Disparaît à l'arrêt du traitement. Intervention chirurgicale/Anesthésie : Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Hyperkaliémie : Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, d'âge (> 70 ans), de diabète, de déshydratation, de décompensation cardiaque aigüe, d'acidoses métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium. L'association avec du lithium : Non recommandé. Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aigüe). En conséquence, le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. Hyperalostérisme primaire : L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients (ne répondant généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine). Intolérance au galactose/syndrome de malabsorption du glucose ou du lactose/déficit total en lactase Déconseillé. Sodium : Sans sodium. **INTERACTIONS :** Contre-indiqué : Aliskiren (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). Traitements par circulation extra-corporielle. Sacubitril/valsartan, Glaceprevir/pibrentavir. Déconseillés : Inhibiteurs du CYP3A4, aliskiren, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, lithium, Contrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride, eplerenone, spironolactone), sels de potassium, dantrolène (infusion), pamprémooset et jus de pamprémooset. Précautions d'emploi : Inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibroïque, inhibiteurs des transporteurs, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux), baclofène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris aspirine $\geq 3g/jour$), raccadotril, inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, glipitines (niaspiline, saxaglipatine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, ou, digoxine, atorvastatine, warfarine ou cyclosporine, tacrolimus, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. **FERTILITE :** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APPETITE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** L'appétite a réagir peut être altérée si les patients présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémie, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, modifications du transit, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolence, sensations vertigineuses, palpitations, bouffée congestive, douleurs abdominales, oedème, fatigue, paraesthésie, déficience visuel, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $\leq 1/1000$) ; très rare ($\leq 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Nasopharyngite : Atorvastatine Fréquent Pharyngite : Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Thrombocytopénie : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopénie/neutropénie : Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Eosinophilie : Perindopril Peu fréquent Agranulocytose ou pancytopénie : Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-D : Perindopril Très rare **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Anaphylaxie : Atorvastatine Très rare **Affections du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Hypoglycémie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Hypotension : Perindopril Peu fréquent Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement : Perindopril Peu fréquent Anorexie : Atorvastatine Peu fréquent **Affections psychiatriques :** Insomnie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Altération de l'humeur (y compris l'anxiété) : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Trouble du sommeil : Perindopril Peu fréquent Dépression : Amlopidine Peu fréquent Cauchemars : Atorvastatine Peu fréquent Etat étonnant/confusional : Perindopril Très rare Amlopidine Rare **Affections du système nerveux :** Somnolence : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent Sensations vertigineuses : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Céphalées : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Tremblements : Amlopidine Peu fréquent Dysgueusie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Syncope : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypoesthésie : Atorvastatine : Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Paraesthésie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypertonie : Amlopidine Très rare Neuropathie périphérique : Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque : Perindopril Très rare Amnésie : Atorvastatine Peu fréquent Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal) : Amlopidine Indéterminée **Affections oculaires :** Déficience visuel : Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diplopie : Amlopidine Fréquent Trouble visuel : Atorvastatine Peu fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vertiges : Perindopril Fréquent Perte d'audition : Atorvastatine Très rare **Affections cardiaques :** Infarctus du myocarde, consouffit à une forte hypotension chez les patients à haut risque : Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Angine de poitrine : Perindopril Très rare Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent Tachycardie : Perindopril Peu fréquent Palpitations : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent. **Affections vasculaires :** Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vasculature : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Bouffée congestive : Amlopidine Fréquent Phénomène de Reynaud Perindopril Fréquence indéterminée **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Douleurs pharyngolaryngées : Atorvastatine Fréquent Epistaxis : Atorvastatine Fréquent Toux : Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Dyspnée : Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bronchospasme : Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles : Perindopril Très rare. **Affections gastro-intestinales :** Nausées : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Vomissements : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur abdominale haute et basse : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Dyspepsie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diarrhée : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Constipation : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bouche sèche : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pancréatite : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Gastrite : Amlopidine Très rare Hyperplasie gingivale : Amlopidine Très rare Modification du transit : Amlopidine Fréquent Eructation : Atorvastatine Peu fréquent Flatulence : Atorvastatine Fréquent **Affections hépato-biliaires :** Hépatite cytolytique ou cholestasique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Ictère : Amlopidine Très rare Cholestase : Atorvastatine Rare Insuffisance hépatique : Atorvastatine : Très rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rash : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Prurit : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Urticaire : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Puppure : Amlopidine Peu fréquent Décoloration de la peau : Amlopidine Peu fréquent Hyperichthèse : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Exanthème : Amlopidine Peu fréquent Alopecie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Angioedème : Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Dermite exfoliatrice : Amlopidine Très rare Pemphigoïde : Perindopril Peu fréquent Aggravation d'un psoriasis : Perindopril Rare Syndrome de Stevens-Johnson : Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Réactions de photosensibilité : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Nécrolyse épidermique toxique : Atorvastatine Rare Amlopidine Indéterminée Erythème multiforme : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Amlopidine Très rare **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Gonflement des articulations : Atorvastatine Fréquent Gonflement des chevilles : Amlopidine Fréquent Douleurs des extrémités : Atorvastatine Fréquent Arthralgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Spasmes musculaires : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Myalgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Dorsalgies : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Peu fréquent Cervicalgies : Atorvastatine Peu fréquent Fatigue musculaire : Atorvastatine Peu fréquent Myopathie : Atorvastatine Rare Myosite : Atorvastatine Rare Rhabdomyolyse : Atorvastatine Rare Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture : Atorvastatine Rare Myopathie nérosante à médiation auto-immune : Atorvastatine Indéterminée **Affections du rein et des voies urinaires :** Trouble mictionnel : Amlopidine Peu fréquent Nycturie : Amlopidine Peu fréquent Pollakiurie : Amlopidine Peu fréquent Insuffisance rénale : Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein :** Dysfonction érectile : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Gynécomastie : Atorvastatine Très rare Amlopidine Peu fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie : Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Fatigue : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Oedème : Amlopidine Très fréquent Douleur thoracique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur : Amlopidine Peu fréquent Malaise : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Oedème périphérique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Pyrexie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Investigations :** Augmentation de l'urée sanguine : Perindopril Peu fréquent Augmentation de la créatinine plasmatique : Perindopril Peu fréquent Elevation des enzymes hépatiques : Perindopril Rare Amlopidine Très rare Elevation de la bilirubinémie : Perindopril Rare Augmentation du poids : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Leucocyturie : Atorvastatine Peu fréquent Diminution du poids : Amlopidine Peu fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique : Atorvastatine Fréquent Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase : Atorvastatine Fréquent Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite : Perindopril Très rare **Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention :** Chutes : Perindopril Peu fréquent. * Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **Evocant généralement une cholestase Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels ; Dépression ; Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme ; Diabète ; La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC ≥ 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportés avec d'autres IEC. Le SIADH peut être considéré comme une complication très mais cependant possible d'un traitement par IEC, dont le perindopril. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles - Madou- Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@afmps.be Luxembourg: Centre National de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois - rue du Morvan - 54511 Vandœuvre-Les Nancy Cedex - Tél. : (+33) 3 83 65 60 85/87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 - e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Allée Marconi - Villa Louvigny - L-2120 Luxembourg - Tél : +352 2478 5592 - Fax : +352 2479 5615 - e-mail : pharmacovigilance@ms.eur.lu - Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **SURDOSAGE* PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :** L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine II en angiotensine III (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlopidine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRESENTATION :** Boîtes de 30, 90 (3 plaquettes de 30) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Liperance 10 mg/5 mg/5 mg : BE482880 - BE482897 Liperance 20 mg/5 mg/5 mg : BE482906 - BE482915 Liperance 20 mg/10 mg/5 mg : BE482924 - BE482933 Liperance 20 mg/10 mg/10 mg : BE482942 - BE482951

LIPERTANCE 40 mg/10 mg/10 mg : BE482960 - BE482977. **CONDITION DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date d'approbation: 05/2020.* Pour une information complète, se référer au RCP. BF PL NA 05 20 - **Date d'approbation du RCP abrégé :** 05/01/2021.

Prix applicables depuis le 01/01/2021	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
LIPERTANCE 10 mg/5 mg/5 mg	30 cp.	16,63 €	4,10 €	2,46 €
	90 cp.	38,47 €	10,02 €	5,96 €
LIPERTANCE 20 mg/5 mg/5 mg	30 cp.	20,89 €	5,56 €	3,33 €
	90 cp.	48,24 €	12,33 €	7,32 €
LIPERTANCE 20 mg/10 mg/5 mg	30 cp.	26,56 €	7,21 €	4,29 €
	90 cp.	64,40 €	15,00 €	9,58 €
LIPERTANCE 20 mg/10 mg/10 mg	30 cp.	29,68 €	7,94 €	4,73 €
	90 cp.	75,76 €	15,00 €	9,90 €
LIPERTANCE 40 mg/10 mg/10 mg	30 cp.	29,90 €	8,00 €	4,76 €
	90 cp.	76,45 €	15,00 €	9,90 €



L'Afrique-UCLouvain
Un partenariat à privilégier



AMA CONTACTS 117
MARS 2021

EDITORIAL

Afrique-UCLouvain - Un partenariat à privilégier
D. Pestiaux 190

INTERVIEW

Professeur Michel Hermans
M. Einhorn 192

COVID-19

L'énigme africaine
P. Baele 195

PARTENARIAT NORD/SUD

Abidjan-Bruxelles : expérience d'un partenariat de
recherche fructueux à propos d'une maladie rare
C. Lambert 197

Poursuite du développement de la faculté de
médecine de l'Université Catholique de Bukavu
(RDC) et de son hôpital
R. Fiasse 199

Le BOOMERANG de Dakar
J.C. Debongnie 202

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

PASTEUR (1822-1895) et les pastoriens
J.C. Debongnie 203

ART ET MÉDECINE

Le visage du malheur
C. Vanwelde 206

L'Afrique-UCLouvain

Un partenariat à privilégier

Ce numéro de l'Ama-Contacts est consacré à l'Afrique : continent oublié pour certains, convoité par d'autres, particulièrement les pays riches en quête de ressources naturelles afin de satisfaire leurs besoins jamais assouvis ; continent à la démographie galopante et la démocratie aléatoire ; continent où la population accueille l'autre, le proche, la famille, l'étranger avec chaleur et générosité ; continent, sans doute, la première victime du réchauffement climatique dont nos pays sont les principaux responsables. Et ce numéro, à travers la santé, la culture et l'éducation apporte des réponses certes partielles aux enjeux contemporains qui seront cruciaux pour l'avenir. C'est en effet à travers l'éducation et l'émancipation, particulièrement celle des femmes, la recherche de réponses adaptées aux défis et besoins de santé des individus et des peuples, de même que par la reconnaissance de l'identité, de la culture et de l'histoire des populations qu'un avenir sera possible pour l'Afrique.

C'est ce que nous proposons les différentes contributions à ce numéro. Notamment en décrivant les collaborations entre l'UCLouvain et différents pays africains. Ce qui caractérise le texte sur le boomerang de Dakar, c'est la volonté de créer un partenariat exempt de tout paternalisme et qui enrichit tout autant chacun des protagonistes. La collaboration

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU 2021

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

EDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

de longue date avec l'université de Bukavu s'inscrit dans cette lignée et ouvre la porte à des possibilités de spécialisation dans notre pays.

C'est aussi le paradoxe de la pandémie en Afrique où la mortalité est bien inférieure à ce qu'elle est chez nous, ce qui est magistralement illustré. Tout en rappelant, à travers un article bien documenté sur Pasteur et l'émergence de la vaccination, que l'approche scientifique sera seule en mesure de vaincre la covid-19 pour un retour à une vie plus sobre que nous espérons mieux à même de faire face aux inévitables conséquences des enjeux climatiques et environnementaux. C'est ce que nous démontre l'article sur l'hémophilie, bel exemple de collaboration internationale répondant aux besoins spécifiques de patients en respectant les valeurs qui déterminent un système de soins de santé, à savoir entre autres la qualité, l'équité et l'efficacité.

Ce qu'on qualifie « d'art premier » nous fait enfin réaliser combien la richesse des œuvres proposées dans ce numéro ont pu influencer notre représentation du monde et illustrer de manière magistrale la beauté, la souffrance, l'imaginaire, en un mot la réalité de ce qui constitue la vraie richesse de pays trop souvent encore considéré comme « tiers monde », « pays pauvres » ou « en voie de développement ». Le colonialisme qui a été la règle pendant des dizaines d'années devrait nous rappeler que le paternalisme ou l'exploitation de l'Afrique d'une manière certes différente ne sont plus de mise aujourd'hui. Le respect de l'autre dans sa différence constitue la base d'une relation apaisée avec les partenaires d'aujourd'hui pour un monde meilleur.

Dominique Pestiaux



Professeur Michel Hermans

Maurice Einhorn

L'Afrique au cœur

Michel Hermans est tombé dans l'Afrique Noire dès sa naissance au Congo, où son père travaillait comme agent territorial et où il est lui-même né. Sa passion pour ce continent ne l'a jamais quitté et s'exprime aujourd'hui par la collection d'œuvres d'art africain. Pour lui, malgré un temps plein comme chef de clinique en endocrinologie et nutrition aux Cliniques universitaires Saint-Luc, cette collection n'est évidemment guère ce qu'il est convenu de qualifier de passe-temps ou de hobby. C'est une passion insatiable qui habite l'homme. L'accroissement de sa collection a démarré lorsqu'il a fait partie d'une expédition d'EarthWatch, une ONG anglaise qui mène des projets scientifiques dans le monde entier et à laquelle Michel Hermans était attaché comme médecin. C'est lors de l'un de ces voyages, une expédition botanique au Cameroun en 1993, qu'il est en quelque sorte passé à la vitesse supérieure. « *J'ai eu à ce moment l'occasion de collecter de nombreux objets sur le terrain, que j'envoyais en Belgique par bateau. J'avais cependant commencé, bien avant cela, à collecter des pièces d'Art Premier d'Afrique Noire, dans des brocantes en Belgique, surtout des objets d'art figuratif en bois d'Afrique Centrale, essentiellement des masques et des statues. À chaque nouveau séjour en Afrique j'avais l'occasion d'acheter, d'échanger ou de recevoir de nouvelles pièces* », confie le Pr Hermans, qui précise encore qu'il effectuait une à deux fois par an un voyage dans divers pays africains, ce qui lui permettait d'enrichir sa collection avec des pièces de régions différentes, soit dans le cadre de l'enseignement en médecine, soit avec l'ONG précitée, soit en villégiature privée. Il a, en parallèle, complété cette collection avec des pièces achetées sur le marché de l'art en Belgique. Il a par ailleurs terminé des études de sciences sociales.

L'avantage de son bagage scientifique

« *Avec mon bagage universitaire en Biologie, Géographie Humaine, Environnement et Sciences de la Terre, j'avais une bonne notion du contexte matériel et anthropologique dans lequel ces objets avaient été créés* ». Son étonnante

érudition au sujet de l'art africain est, elle, le résultat de très nombreuses lectures et de recherches de terrain.

Les objets en question n'ont jamais, à une seule exception près, été exposés. « *Ils reposent emballés dans du papier-bulle, ce qui est plutôt regrettable en termes de mise en valeur des objets et aussi des artistes qui les ont créés* ».

Comme il a plus de 2 000 objets, il est contraint de les conserver dans des dépôts, après examen minutieux pour exclure la présence de parasites xylophages et une période de quarantaine, et après les avoir photographiés.

Michel Hermans espère cependant sortir de temps à autre les plus belles pièces pour les exposer. Parmi les objets les plus prisés de l'Art Premier en Afrique noire, les objets du Gabon occupent une place de choix.



Figure de reliquaire (Gabon)

Malgré les prix de certaines d'entre elles sur le marché, il n'en a jamais mis en vente, comme s'il ne pouvait pas s'en séparer, à l'instar de nombreux collectionneurs. De plus, « *les galeristes d'art n'aiment pas trop les particuliers qui ne leur achètent (presque) rien* ». Les rares fois où il a approché des experts pour leur présenter des objets de sa collection, il s'est rapidement rendu compte que leur approche était logiquement mercantile, avec un intérêt moindre pour *la fonction de l'objet dans son contexte ethnosociologique* ». Il y a pourtant dans sa collection des objets réellement fascinants. Ainsi, par exemple, les oracles à souris, Baule (Côte d'Ivoire) destinés à la divination. Il s'agit de voir comment une souris, mise dans une boîte en bois et attirée par des appâts, déplace des objets symboliques qui y ont été préalablement déposés. Le devin récupère ces objets qui ont été déplacés par le rongeur et interprète ces mouvements dans un contexte divinatoire spécifique de la personne l'ayant approché. « *Si les personnes âgées ont encore recours à ces traditions, c'est de moins en moins le cas parmi les générations plus jeunes* ». On voit qu'on est là infiniment loin de ce qui intéresse un marchand d'art. On trouve d'ailleurs peu de ces objets « ethnographiques » dans les collections privées, même s'ils sont occasionnellement exhibés dans des expositions muséales.



Oracle à souris (Côte d'Ivoire)

Certaines ethnies ont également produit des objets d'art plastique qui ont inspiré de nombreux artistes européens dans la première moitié du 20^{ème} siècle,

notamment Picasso et le sculpteur français d'origine roumaine Brancusi. « *Bien des peintres modernes les ont carrément copiés. C'est particulièrement le cas des peintres cubistes* ». Si certains ont reconnu d'emblée (ou *a posteriori*) cette source d'inspiration d'artistes anonymes africains, d'autres s'en sont défendus malgré l'évidence du « plagiat ».

Il est également surprenant d'apprendre que les théâtres de marionnettes représentent également un volet remarquable d'art et des traditions populaires africains, qui demeure largement méconnu dans les pays occidentaux.

Un art témoin d'une civilisation quasiment disparue

Qu'en est-il aujourd'hui de cet Art Premier ? On ne produit actuellement que très peu d'œuvres d'Art Premier, sauf dans les pays qui ont conservé une tradition animiste pérenne, comme le Nigéria, le Bénin, la Côte d'Ivoire, ou certaines régions du Congo. La christianisation des pays africains sub-sahariens, lors de la colonisation, a pratiquement fait disparaître cette tradition artistique d'inspiration animiste. De nombreux objets ont aussi été ramenés en Europe à cette époque. L'islamisation d'autres régions a entraîné, soit une disparition de cet art, soit une transition vers des formes moins figuratives, où la personne humaine est peu représentée. Il existe une tradition en Côte d'Ivoire d'art figuratif, dans laquelle des particuliers acquièrent des statuettes qui leur servent « d'accompagnateurs de rêve », les hommes ayant une statue féminine et les femmes une statue masculine, représentant leurs conjoints respectifs dans l'au-delà ».

Et de citer également ce que l'on appelle les « objets colons », ajoutant à leur attributs africain un élément occidental (telle statue d'un homme africain portant des chaussures ou une casquette, par exemple).

Ce qui s'est par contre développé considérablement est un « art » à vocation touristique, ce que les sociologues qualifient d'art d'aéroport (« airport art » des milieux ethnologiques anglo-saxons), ajoutant que les objets en question, en général disgracieux, de polychromies criardes et filiformes, « ont souvent une taille maximale compatible avec une mise en soute à bagages « passagers » des avion ».

Un homme aux deux vies simultanées

À écouter le Pr Hermans on pourrait presque oublier son activité professionnelle, qui l'occupe pourtant énormément, tant son érudition à propos de l'art africain, et au-delà de celui-ci de la civilisation africaine, est impressionnante.

Nombreux sont les hommes à avoir deux vies, mais c'est presque toujours l'une qui succède à l'autre, particulièrement à la retraite après une vie professionnelle bien remplie. Chez Michel Hermans ces deux vies se superposent en permanence.

La forme et la fonction dans les Arts Premiers d'Afrique

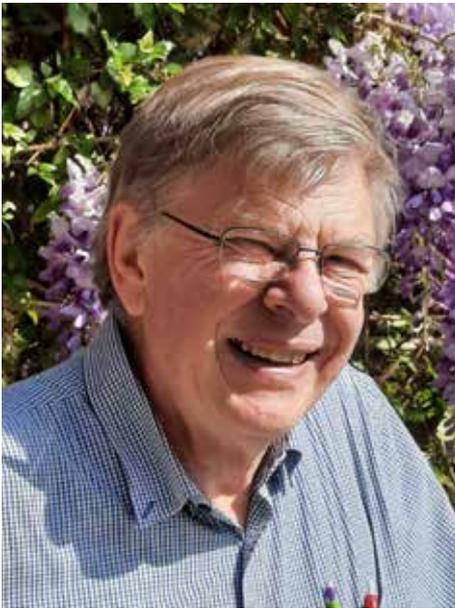
Au cours des dernières décennies, le grand public a pu se familiariser avec certains aspects de la sculpture africaine traditionnelle, au travers d'expositions, de documentaires ou de voyages. L'expression de cet engouement a été illustrée par l'ouverture d'une section dédiée exclusivement aux arts premiers dans l'enceinte du Musée du Louvre puis par l'inauguration du Musée du Quai Branly.

Jusqu'à présent, l'appréciation et l'étude de ces arts premiers étaient confinées aux « spécialistes » non-africains (conservateurs de musée, ethnologues, collectionneurs, ...). Leur étude est désormais partie intégrante de l'histoire de l'art, et au-delà, une certaine forme de vulgarisation médiatique est devenue nécessaire. Parallèlement, le rôle de l'artiste individuel et son style ont été laborieusement admis puis étudiés dans certaines populations. Il n'en demeure pas moins que pour le grand public, l'approche, même sommaire, de ces formes artistiques gagne à être couplée à une compréhension pédagogique de leur but et usage fonctionnels ou rituels, et de leur symbolique.

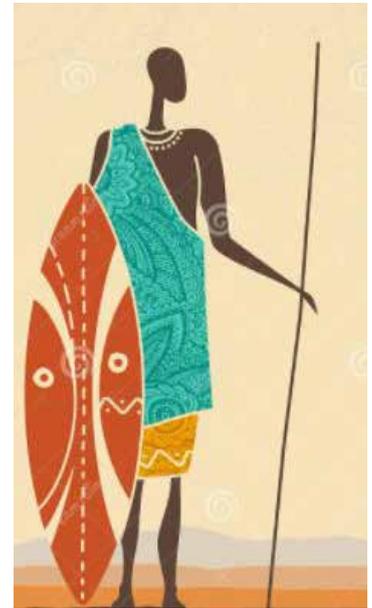
La grande majorité des œuvres regroupées sous le vocable « Arts Premiers » a été conçue dans un double but, fonctionnel et esthétique. Ces œuvres appartiennent donc pleinement au complexe de la culture matérielle des sociétés traditionnelles qui les ont créées sous la forme de masques, de statues, et d'objets de la vie quotidienne. L'intégration de la dimension esthétique à la compréhension des rites et coutumes est d'autant plus importante que ces objets sont souvent les témoins uniques d'un monde en disparition ou du moins en grande mutation, de par le fait de la globalisation culturelle et matérielle. L'étude d'objets exemplaires lors d'expositions d'œuvres représentatives témoins de ces arts plastiques devrait permettre de faire partager ou de découvrir les significations sous-jacentes de ces formes esthétiques encore mal connues du grand public, et d'illustrer les grandes tendances stylistiques régionales de l'Afrique sub-Saharienne (Côte/Intérieur de l'Afrique de l'Ouest, Nigeria/Cameroun, Gabon/Congo, Afrique de l'Est).

L'énigme africaine

Philippe Baele



On s'attendait au pire, qui se révèle moins pire qu'annoncé. Manque de données objectives, population plus jeune que sur d'autres continents, facteurs génétiques ? Les raisons de cette catastrophe évitée demeurent mystérieuses. Le Professeur Philippe Baele¹ (UCLouvain, Service d'Anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint Luc), lauréat récent du prestigieux *Humanitarian Award* 2019 de la Mayo Clinic Alumni Association, seul non-Américain à avoir reçu cette distinction jusqu'ici, nous partage ses incertitudes et l'absence de réponse formelle à cette énigme.



J'ai en effet suivi de près la situation en Afrique, dans une dizaine de pays : Sénégal, Guinée Conakry, Bénin, Niger, Burkina, Cameroun, Gabon, Nigéria, Burundi, Ouganda, Kenya, Mozambique. À la demande d'un ami anesthésiste chilien et en collaboration avec une dizaine d'experts issus de la région, nous avons en octobre 2020, rédigé et envoyé un article publié dans la Revista Chilena de Anestesia², publication officielle de la Société d'Anesthésiologie du Chili. Nous n'avons, pas plus que quiconque, la clé de cette très faible atteinte morbide des populations locales, alors qu'il est évident que le virus circule et circule au moins autant qu'en Europe, si on suit les statistiques de séropositivité des donneurs de sang. L'hypothèse « néandertalienne », selon laquelle un segment de

“ *L'hypothèse « néandertalienne », selon laquelle un segment de chromosome provenant de notre cousin disparu et porté par 50 % de la population en Asie du Sud et 16 % en Europe multiplierait par trois les risques de développer une forme sévère de détresse respiratoire, paraît de plus en plus probable.* ”

chromosome provenant de notre cousin disparu et porté par 50 % de la population en Asie du Sud et 16 % en Europe multiplierait par trois les risques de développer une forme sévère de détresse respiratoire, paraît de plus en plus probable. Mais pour cela il faudrait des études prospectives mettant en relation la présence de ce gène chez les patients développant une pathologie grave versus son absence dans un échantillon de la population ayant été en contact avec les mêmes sources contaminantes, ou issue du même quartier. Pareille étude paraît difficile à réaliser à l'heure actuelle.

Par ailleurs, l'observation d'un grand nombre d'Afro-Américains ou Afro-Européens ayant abouti aux soins intensifs est interpellant : quel rôle

¹ Professeur Philippe Baele. Anesthésiologie, Faculté de Médecine, Université Catholique de Louvain. (UCLouvain) Belgique. Contact : philippe.baele@uclouvain.be

² La pandemia COVID-19 en África: relato de médicos anestesiólogos africanos. Covid -19 pandemia in Africa: a narrative review. PL. Baele, E. Ahounou, F. Binam, H. Daddy, J. Donamou, ZN. Gathuya, BK. Ki, D Nahimana, BO. Onajin-Obembe, B. Vilasco, E. Zoumenou. Rev Chil Anest 2020; 49: 774-783.

le métissage joue-t-il dans cette vulnérabilité ? » Au facteur génétique se superposent vraisemblablement d'autres causes parmi lesquelles l'aspect social de l'épidémie, tant en Europe qu'aux États-Unis : les immigrés et les personnes d'origine africaine ont payé un lourd tribut à leur précarité : mal logés, échappant aux campagnes d'information (ce qui se retrouve actuellement en phase de vaccination massive) et n'osant pas se faire soigner (surtout aux USA) de peur d'être signalées aux autorités et expulsées. Ironie du sort : cette discrimination sociale peut jouer dans les deux sens, la rumeur locale (du Zimbabwe au Sénégal) continue à propager l'idée que c'est une « maladie de ministres », quinze très hauts fonctionnaires et ministres ayant été enterrés au Zimbabwe en moins de trois semaines. Ceci souligne d'abord l'importance des contacts sociaux et des voyages dans la diffusion de la maladie, observation également faite dans nos contrées où plusieurs dirigeants furent atteints lors de la seconde vague, emblématique d'une affection n'épargnant personne.

Un dernier facteur, décrit dans certaines études, intrigue. Un lien existerait entre la sévérité de l'évolution

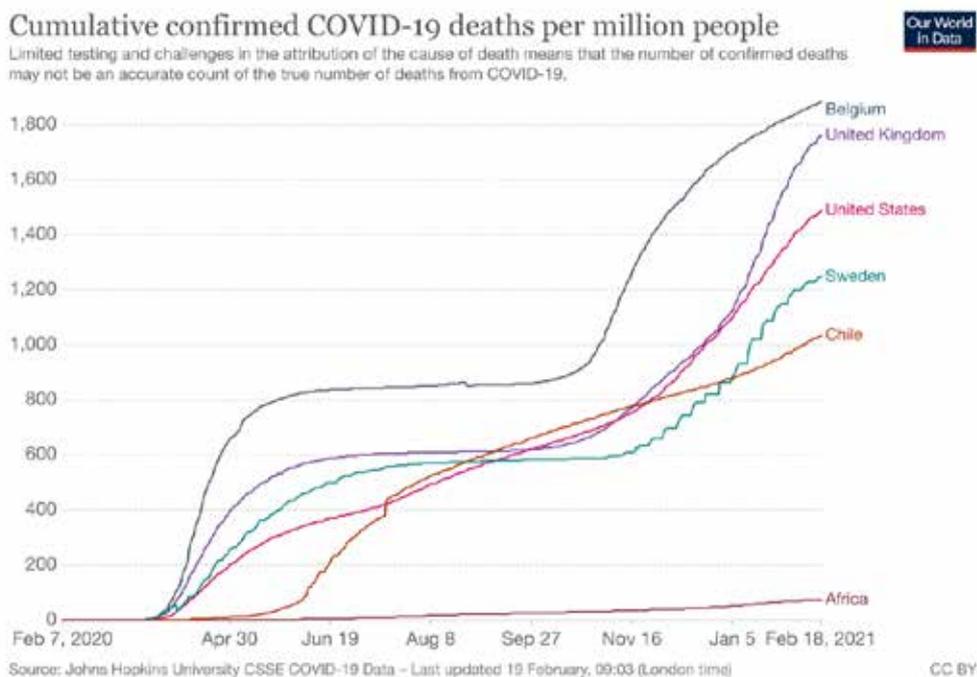
“ *Un lien existerait entre la sévérité de l'évolution de la maladie et un taux inférieur de vitamine D dans le sang* ”

de la maladie et un taux inférieur de vitamine D dans le sang. Les noirs de peau sous nos latitudes ont peu l'occasion d'en fabriquer, et les Maghrébins n'exposent pas leur peau au soleil pour des raisons culturelles (raison de l'extrême et paradoxale fréquence du rachitisme en Afrique du

Nord). Ceci peut avoir joué un rôle secondaire, mais aggravant.

Restons par ailleurs prudents dans l'observation d'un éventuel paradoxe africain de la pandémie. La deuxième vague commence seulement en Afrique depuis quelques semaines, et son extension se révèle partout pire que la première, surtout dans le cône Sud. S'y ajoute la crainte d'une disponibilité insuffisante en vaccins. Les agents de santé, déjà fort atteints lors de la première vague par insuffisance de matériel de protection, ne seront pas vaccinés à temps pour affronter la seconde vague. L'apparition d'un variant Sud-Africain est tout aussi préoccupante : serait-il plus dangereux pour les personnes noires ?

L'avenir nous le dira, et l'avenir ce peut être loin et incertain.



Abidjan-Bruxelles : expérience d'un partenariat de recherche fructueux à propos d'une maladie rare

Catherine Lambert

L'hémophilie est une maladie héréditaire et rare de la coagulation, caractérisée par des saignements spontanés, notamment dans les articulations, et un saignement prolongé après un traumatisme ou une opération. En l'absence de diagnostic et/ou de traitement, les hémophiles peuvent développer des dommages articulaires irréversibles, un handicap, voire décéder prématurément. L'hémophilie affecte les hommes et est transmise par les femmes (appelées conductrices). Ces dernières peuvent également présenter un risque accru de saignement, souvent négligé par le corps médical. Le traitement de l'hémophilie repose sur une prise en charge multidisciplinaire et un traitement coûteux par facteurs de coagulation, des conditions rarement remplies dans les pays en développement. La méconnaissance de la maladie et l'accès quasi inexistant aux facteurs de coagulation dans les pays à ressources limitées ont un impact majeur sur la mortalité et la morbidité associées à l'hémophilie.

Depuis de nombreuses années, le centre international de traitement de l'hémophilie des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) collabore étroitement avec la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) afin d'améliorer la prise en charge de l'hémophilie à l'échelle globale. Dans ce contexte, un jumelage entre les centres d'hémophilie des CUSL et le CHU de Yopougon à Abidjan a été établi en 2014 sous l'égide de la FMH.

Ce partenariat belgo-ivoirien a été le catalyseur d'un projet de thèse de doctorat original visant à évaluer l'impact de différentes stratégies (non basées sur les facteurs de coagulation) permettant d'améliorer la prise en charge de l'hémophilie dans les pays en développement. L'organisation et la mise en œuvre de ce travail ont été exceptionnelles à plusieurs niveaux : il s'agit d'une thèse de doctorat de l'UCLouvain avec une recherche clinique transnationale, entièrement effectuée en Côte d'Ivoire et validée par les Comités d'Éthique belges et ivoiriens. Les équipes multidisciplinaires (hématologues, kinésithérapeutes, biologistes et généticiens) des 2 pays ont activement collaboré à toutes les étapes du projet, notamment dans les publications scientifiques. Enfin, des outils d'évaluation et des stratégies d'intervention ont été sélectionnés et développés en tenant compte des contraintes économiques locales et du contexte socio-culturel.

Une phase d'état des lieux suivie du développement, de la validation et de l'implémentation de mesures pour améliorer la prise en charge de l'hémophilie en Côte d'Ivoire ont permis de dégager des bénéfices multiples et concrets résumés ci-dessous.

En premier lieu, un registre détaillé des hémophiles et des conductrices a été établi afin d'identifier les défis et besoins en Côte d'Ivoire. Dans un second temps, nous avons développé des supports pédagogiques originaux et adaptés au contexte local afin promouvoir une meilleure connaissance de l'hémophilie et de ses implications. L'hémophilie étant une maladie héréditaire, la compréhension de son mode de transmission (notamment par les mères) est cruciale pour offrir un dépistage efficace. L'éducation est aussi la clé pour améliorer la sensibilisation à l'hémophilie et l'adoption de thérapies préventives par la communauté hémophile mais aussi les prestataires de soins de santé.



Un programme d'auto-kinésithérapie a été mis en œuvre pour soulager les complications articulaires, sans frais pour les hémophiles. Enfin, l'adaptation transculturelle d'outils évaluant de la qualité de vie des hémophiles

permettra de collecter des données indispensables pour les négociations avec le gouvernement et la participation à des études à l'échelle internationale.

Les initiatives décrites ci-dessus ont favorisé l'implémentation de soins de l'hémophilie en Côte



d'Ivoire, en utilisant des mesures peu coûteuses, disponibles et adaptées localement. La création d'un registre national été le point de départ pour engager des négociations avec les autorités sanitaires et la reconnaissance de l'hémophilie par le gouvernement ivoirien. Il convient d'ajouter que le jumelage médical a laissé place à une jumelage associatif belgo-ivoirien.

Ce travail de thèse illustre les potentiels et bénéfices de

la coopération Nord-Sud multidisciplinaire. Il démontre qu'une recherche rigoureuse et de qualité peut se faire dans le cadre d'un travail humanitaire avec plus de 7 publications dans des revues internationales peer reviewed. Ce projet souligne également la richesse d'une équipe multidisciplinaire et internationale notamment dans la capacité de construire les bases de la prise en charge d'une pathologie rare et complexe dans des pays à ressources limitées. L'expérience a été extrêmement enrichissante sur le plan scientifique et humain pour l'ensemble des partenaires. C'est enfin la source de liens sincères et profonds qui vont tisser une toile de fond pour de nombreux projets dans le futur et encourager d'autres candidats à sauter le pas et se lancer dans ce type d'aventure passionnante.

Remerciements : ce projet a été soutenu par la Fédération mondiale d'hémophilie, l'AHVH, et des grants des sociétés Bayer, CSL Behring, Pfizer, Takeda, Sanofi et Sobi.

Thèse défendue à UCLouvain le 1er Septembre 2020.

Le manuscrit intégral est disponible sur dial.uclouvain.be

CONTACT

Pr Catherine Lambert

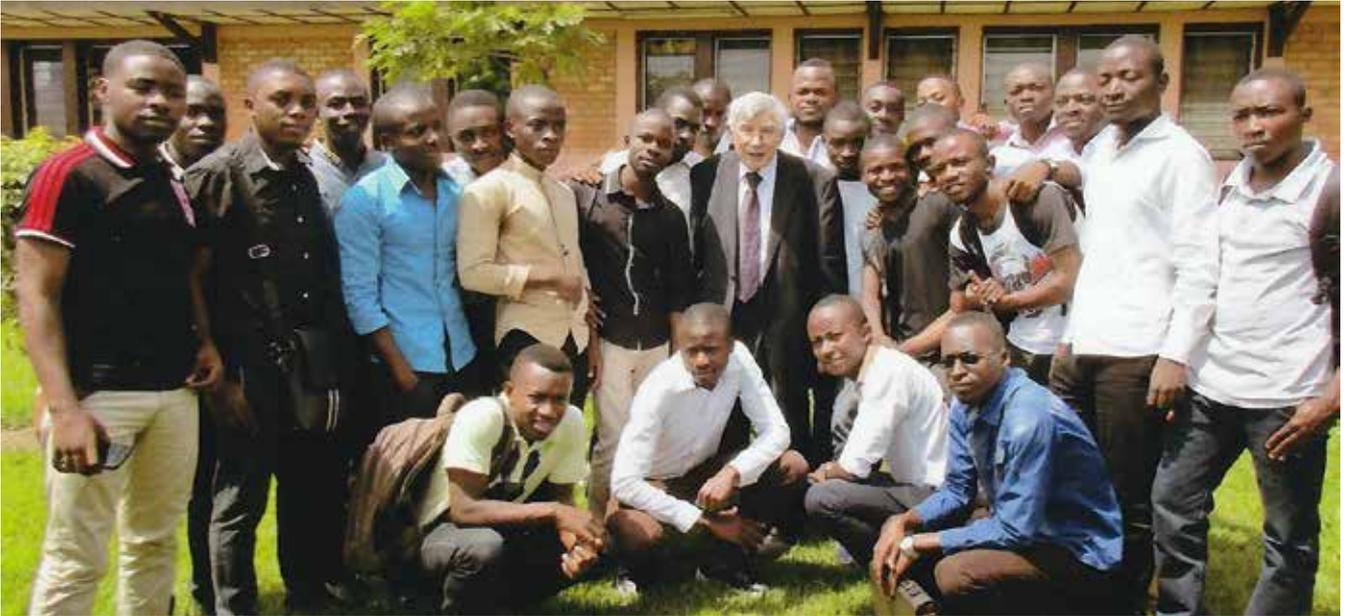
Email: catherine.lambert@uclouvain.be

Telephone: +32-2-764.17.08

Hemostasis and Thrombosis Unit, Division of Hematology, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate. 1200 Brussels, Belgium

Poursuite du développement de la faculté de médecine de l'Université Catholique de Bukavu (RDC) et de son hôpital

René Fiasse*



Historique

Parmi les pays du tiers-monde, la République Démocratique Congo (RDC) est chère aux Belges étant donné les nombreux liens tissés entre les deux peuples au vingtième siècle. C'est pourquoi le regretté S. Haumont professeur à la première université congolaise « Lovanium » puis à l'UCLouvain a été chargé par celle-ci de développer la Faculté de médecine de l'Université Catholique Bukavu (UCBukavu) fondée par Mgr L. Gillon en 1989 avec 4 Facultés. À l'occasion de mon éméritat en 2002, le Pr. Haumont m'avait demandé de l'aider avec le Pr. André Vincent et d'autres collègues de l'UCLouvain à réaliser ce grand projet malgré la situation géopolitique très difficile en RDC suite au génocide des Tutsis au Rwanda en 1994 (afflux de réfugiés, etc.) Après la réhabilitation des bâtiments de l'hôpital des Congolais au bord du lac Kivu et la construction du bâtiment de la Faculté de médecine pourvu d'auditoires, après 1994 les étudiants ont dû faire leurs études de doctorat à l'Université de Cotonou au Bénin. En 1998 les premiers médecins ont été diplômés à l'UCBukavu. Mais selon le Doyen R. Chirimwami, pathologiste, il y avait un besoin criant d'équipements, notamment d'endoscopes pour biopsies depuis la découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* comme cause principale des ulcères gastro-duodénaux. En 2002, j'ai fait mon premier voyage vers Bukavu avec des fibroscopes et solutions de glutaraldéhyde à 2% pour les stériliser après chaque examen.

* rene.fiasse@uclouvain.be

Enseignement et développement de la Faculté de médecine de l'UCBukavu et de son hôpital de 2002 à 2018

À partir de 2002, avec quelques collègues de l'UCLouvain, nous avons donné des cours aux étudiants du 2^e cycle, certains enseignants bénéficiant de subsides de la Coopération Universitaire au Développement (CUD) de Belgique. Mais lors de nos premiers séjours à l'hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu (HPGRB) nous avons constaté que la plupart des médecins hospitaliers n'avaient pas de projet de spécialisation. Quelques-uns avaient été envoyés à l'UCLouvain et en France où généralement ils restaient. C'est pourquoi avec A. Vincent, le Doyen et le directeur de l'hôpital, nous avons proposé de faire un *plan annuel des spécialisations*. Au *CidMed (Commission Internationale et de Développement de la Faculté de Médecine de l'UCLouvain)* présidée par le Pr Bernard. le Polain, il y avait chaque année un concours de bourses pour stage de perfectionnement sur projet. Dans un article d'*Ama Contacts (N°89 mars 2015)* nous avons cité les multiples démarches à faire pour qu'un boursier hors Union Européenne (UE) puisse obtenir un visa pour stage de spécialisation d'un an dans un hôpital du réseau UCLouvain. Un médecin hors UE ne peut absolument pas pratiquer en Belgique. Mais s'il s'agit d'un stage de formation dans une spécialité, les Académies de médecine ont obtenu un *Arrêté Royal appelé 49ter puis Article 146*

stipulant que le Ministère de la Santé peut appliquer le bénéfice de cet article accordant une dérogation de pratiquer des actes médicaux sous la responsabilité du maître de stage à un médecin hors UE, bénéficiaire d'une bourse de spécialisation. Ainsi en 2014, 15 spécialistes du staff de l'HPGRB avaient effectué un stage d'1 à 2 ans dans des cliniques du réseau UCLouvain.

Qu'en était-il des équipements nécessaires à la pratique des spécialistes ?

Pour les endoscopes dont les renouvellements sont demandés souvent dans les cliniques universitaires, j'ai demandé de récupérer les anciens appareils. Comme il existe des bonnes voitures d'occasion, j'ai acquis pour Bukavu des endoscopes et même des vidéo-endoscopes. Je connais un bon réparateur d'endoscope qui peut contrôler ces appareils. A. Vincent envoyait chaque année un container rempli d'équipements et d'accessoires. *Pour des appareils lourds comme Scanner et tables d'opération,*

il a fallu demander le concours de mécènes. Mais comme insiste A. Vincent il serait capital d'avoir de bons contrats d'entretien.

Structure médicale de l'HPGRBukavu* (Tableau I)

Ce tableau résume les noms des professeurs (Pr) et des Docteurs (Dr) à la tête des Départements (Dpt) et des Services de Spécialités(S), la plupart ayant fait 1 à 2 ans de spécialisation à l'UCLouvain et, certains, une partie à l'Université de Bujumbura (Burundi) et à l'Unikin. Certains services, comme la pneumologie, ont besoin actuellement d'un spécialiste, d'autres, comme l'anesthésie, l'hépatogastroentérologie et l'urologie d'un deuxième spécialiste.

Doctorats terminés et en cours (Tableau II)

Ce tableau précise les doctorats qui seront utiles pour l'enseignement et la recherche à la Faculté de médecine de l'UCBukavu.

TABLEAU 1. STRUCTURE MEDICALE HPGRBUKAVU DIR MED. G MULINGANYA, ADJ.G.MAHESHE

DEPARTEMENT	SERVICE	RESPONSABLE
MEDECINE INTERNE		JUSTIN CIKOMOLA
	CARDIOLOGIE	M. Balola
	HEPATO-GASTRO	T. ShIndano
	ENDOCRINO-DIABETOLOGIE	J. Cikomola
	NEPHROLOGIE	M. Masimango
	SOINS INTENSIFS	M. Mateso
	INFECTIOLOGIE	A. Bamuleke
	DERMATOLOGIE	S. Semikenke
PEDIATRIE		SERGE BALOLEBWAMI
	NEONATOLOGIE	Y. Lufungulo-Bahati
	INFECTIOLOGIE	R. Kambale
	NEUROLOGIE	G. Mudumbi
	ENDOCRINO-DIABETOLOGIE	A. Nyakasane
CHIRURGIE		LEON MUBENGA
	CHIRURGIE GENERALE	F. Cikomola B. Canikire
	NEUROCHIRURGIE	M. Safari
	ORTHO-TRAUMATOLOGIE	P.Budema
	UROLOGIE	L. Mubenga
ANESTHESIOLOGIE		PIERRE KABUYA
GYNECO-OBSTETRIQUE		GUY MULINGANYA
	GYNECOLOGIE	G. Mulinganya RS Budema
	OBSTETRIQUE	Y. Kujirakwinja
	STERILITE	J. Mongane
OPHTALMOLOGIE		DEOGRATIAS NGOMA
OTORHINOLARYNGOLOGIE		PATRICK BALUNGWE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE		P. MULUMEODERHWA
BIOLOGIE CLINIQUE	BACTERIO-PARASITOLOGIE	DAVID LUPANDE
	CHIMIE-HEMATO	Pharm. A. Sadiki
	TRANSFUSION	Pharm. A. Sadiki
RADIO-IMAGERIE		GUY MAHESHE
	SENOLOGIE	A. Matabaro
PSYCHIATRIE		ERIC KWAKYA
	PSYCHIATRIE LIAISON HPGRB	E. Kwakya, A. Babolisi
DENTISTERIE		GAETAN CHAKA
	SOINS DENTAIRE	G. Chaka, L. Mwendapeke

* HPGRBukavu = Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu

TABLEAU II THESES DOCTORAT BUKAVU EN ALTERNANCE AVEC UNIVERSITE BELGE

Prénom-Nom	SUJET ABREGE	UNIVERSITE BELGE	ETAT DES TRAVAUX
Jeff. Kabinda	Sécurité Transfusions	ULB	Défendu 2016
Tony. Shindano	Hépatite B Sud-Kivu	UCLouvain	Défendu 2017
P. Mulumeoderhwa	Angiosarcome Kaposi en RDCongo	UCLouvain	En cours
Patrick Balungwe	Fonction olfactive au Sud-Kivu	UCLouvain	En cours
Léon Mubenga	Adénome prostate et diabète au Sud-Kivu	UCLouvain	Défendu 2019
Mannix Masimango	Néphropathie chronique Sud-Kivu	UCLouvain	En cours
Antoine Sadiki	Hémoglobine glycatée et diabète au Sud-Kivu	UG*	Défendu 2016
Justin Cikomola	Mutations ferroportine et Kaposi-diabète au Sud-Kivu	UG*	Défendu 2018
Guy Mulinganya	Infections et grossesses au Sud-Kivu	UG*	En cours
Yvette Lufungulo	Anémie ferriprive enfant Kivu ferroportine polymorphisme	UG*	En cours
Richard Kambale	Bactéries résistantes chez enfants dénutris	UCLouvain	En cours
Achille Bapolisi	Sujet de psychiatrie non précisé	UCLouvain	En cours
Mitterrand Balola	Développement cardiologie interventionnelle. Etude dénévation rénale chez patients hypertendus Sud-Kivu, réfractaires au traitement médical	UCLouvain	En cours

* UG= Universiteit Gent

Mutuelles de santé (SOLIDARITE SUD)

Les premières mutuelles de santé ont été créées au Sud-Kivu moyennant une cotisation modeste. Mr Luc Dusoulier des Mutualités Chrétiennes de Tournai a coordonné l'organisation des mutuelles en RDC et il a suggéré une loi sur la mutualisation de toute la population congolaise. Celle-ci a été votée en février 2017 à l'unanimité moins une abstention par le Parlement congolais. Les Arrêtés d'application sont en cours. Le financement est assuré par certaines entreprises qui cotisent pour leur personnel et certains subsides de la coopération belge et de certaines ONG belges comme Solidarité Mondiale et Louvain Coopération.

Conclusions

La 1^{ère} priorité pour le développement durable en RDC est l'accessibilité pour tous à des soins de santé efficaces (prévention et traitement). Les universités congolaises comme l'UCBukavu s'y emploient. La 2^{ème} priorité est d'assurer l'Etat de Droit comme l'a exigé notre collègue de l'Université Evangélique de Panzi, le Professeur Denis Mukwege, Prix Nobel de la Paix et Docteur Honoris causa de l'UCLouvain. Pour la future coopération avec l'UCBukavu, André Vincent et moi serons remplacés par le professeur émérite Hervé Reyhler chirurgien maxillaire et la Docteure Mathilde Berghmans infectiologue si possible en 2020-2021.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les organisations qui nous ont aidés pour nos nombreuses missions à l'UCBukavu : CUD, CGRI (Commissariat général aux relations internationales de la Communauté française de Belgique) et nos collègues d'autres universités belges : le professeur émérite O. Battisti et le professeur K Nyamugabo de l'ULg ainsi que nos collègues de l'ULB et de l'ULg qui ont été promoteurs de thèses de doctorat, enfin le professeur émérite de la KUL Kanigula Mubagwa, ancien de Lovanium, actuellement recteur de l'UCBukavu.

Le BOOMERANG de Dakar

Jean-Claude Debongnie

En 1998, à l'initiative de Paul Mainguet, professeur à l'UCLouvain et de Francis Klotz, médecin colonel militaire français, eurent lieu à Dakar les premières journées Sénégal-belges de gastro-entérologie. Les sujets, choisis ensemble, étaient traités en binôme : ainsi le traitement de l'ulcère duodénal était abordé médicalement en Belgique (*Helicobacter pylori*), chirurgicalement à Dakar, avec les orateurs présentant successivement. Ces journées, élargies ont donné naissance à l'association africaine francophone de formation continue en hépatogastro-entérologie (AAFFCHGE), soutenue par les sociétés scientifiques belges et françaises. Vincent Lamy (ULB-Charleroi) en a longtemps été secrétaire général. Depuis, les journées ont lieu chaque année, alternativement en Afrique du Nord et en région subsaharienne. Les dernières journées en 2019 ont eu lieu à Dakar. Au début, il s'agissait plus d'un enseignement franco-belge vers l'Afrique. Progressivement, c'est devenu un débat interafricain avec un soutien européen.

En 2005, après cinq années de préparation technique et financière, Olivier Lemoine (ULB-Erasme) est parvenu à financer et équiper une unité complète d'endoscopie digestive à l'hôpital universitaire, Le Dantec, à Dakar. Pendant deux ans, un endoscopiste belge et une infirmière passaient une semaine par mois à Dakar pour entraîner les équipes locales aux techniques nouvelles. La formation s'est progressivement espacée. Entre 2005 et 2009, elle a totalisé six mois et a permis d'apprendre l'endoscopie thérapeutique avec des résultats remarquables. Localement, la ligature de varices œsophagiennes a permis de réduire la mortalité de l'hémorragie digestive variqueuse de 30 à 3 %. Régionalement, ce centre d'endoscopie est devenu un centre de référence où d'autres gastro-entérologues africains viennent se former. Et enfin, le BOOMERANG, le retour à l'expéditeur. Il y a quelques années, Marie Gilain, alors assistante en gastro-entérologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc a passé quelques semaines à Dakar pour apprendre les ligatures de varices, pratique journalière là-bas, épisodique ici. Et le centre d'expertise poursuit sa route.

Un journal était souhaité depuis longtemps par l'association africaine. Il a vu le jour en 2007 grâce au soutien logistique et financier de Springer Verlag Paris (Zosimo Gandolfo). Le journal paraissait tous les trimestres et ce journal papier était envoyé, gratuitement si nécessaire, aux gastroentérologues de l'association. En 2010, vu les difficultés financières, seule une version en ligne a été assurée. Presque chaque année, lors des journées africaines c'est-à-dire lors du congrès annuel, un atelier de rédaction médicale était assuré au départ par les rédacteurs en chef, F Klotz et J.C. Debongnie, et quelques années plus tard par R Sombié (Ouagadougou). En 2017, l'aventure s'est... momentanément... terminée par manque de ressources financières. Entretemps, le journal a permis la publication de 800 articles africains et facilité l'obtention de quelques agrégations.

Trois projets donc qui ont porté des fruits : une association toujours active – un centre d'expertise toujours rayonnant – un journal qui n'a pas survécu. Le BOOMERANG est aussi tout ce que nous avons reçu en retour de nos confrères africains : le courage qu'ils ont eu en retournant travailler dans des conditions difficiles – la volonté de vouloir changer la situation, par exemple en soutenant la vaccination universelle contre l'hépatite B à la naissance (origine du cancer le plus fréquent en Afrique) - et surtout leur immense amitié souriante.

PASTEUR (1822-1895) et les pastoriens

Jean-Claude Debongnie

Le trajet scientifique de Pasteur est parsemé de percées, chacune suivie de déplacement de sujet, lui permettant de nouvelles découvertes. Venant de terminer ses études de physique et de chimie à l'Ecole Normale Supérieure, il découvre la stéréochimie. Travaillant sur les dépôts de cuves de fermentation de vin contenant du tartrate, faisant tourner le plan de polarisation de la lumière, ce qui était connu, il découvre en 1848 que le para tartrate, optiquement neutre, est en fait un mélange de deux sortes de tartrate, chacun polarisant la lumière, l'un à droite, l'autre à gauche. Il en conclut que les molécules, chimiquement semblables ont des dyssymétries, comme en miroir. C'est la naissance de la stéréochimie. Lors d'une contamination accidentelle d'une solution de para tartrate par une moisissure, il constate que la fermentation qui en résulte est associée à la disparition d'un des deux isomères.

Pasteur va donc s'intéresser à la fermentation. Enseignant à Lille, on lui demande de s'intéresser au jus de betterave, importante production de la région. Il constate que la fermentation lactique est associée, au microscope à des globules allongés. De même, la fermentation lactique qui rend le lait aigre et est supprimée en chauffant le lait (pasteurisation). Pasteur va étudier différentes fermentations qui altèrent les produits alimentaires : la fermentation butyrique qui rend le beurre rance, la fermentation acétique pour le vinaigre. Il étudiera également le vin et la bière. À chaque fois, il observe des micro-organismes différents pour chaque type de fermentation. Il a donc une conception vitaliste du processus, opposé à Liebig, chimiste allemand, qui propose une origine purement chimique.

S'étant déplacé des cristaux à la fermentation, des aliments aux maladies il va dès lors s'intéresser aux maladies des vivants. Interpellé par le ministre de l'agriculture il va s'attaquer au fléau mettant en péril l'industrie prospère de la sériciculture. Il va montrer que le ver à soie souffre de deux maladies : la pébrine associée à un parasite, et la flacherie due à une bactérie et il développe des solutions pour les éviter. L'étape suivante va intéresser Pasteur aux maladies animales et confirmer son intérêt pour les maladies infectieuses. Précisant les travaux de Koch qui a décrit l'agent infectieux du charbon, maladie des ovins et bovins, il va

montrer qu'une culture pure de cet agent tue l'animal et est donc spécifique. L'étude d'une autre maladie infectieuse et de sa cause bactérienne, le choléra des poules, lui permet de constater que l'inoculation d'une vieille culture ne tue pas la poule mais de plus, la protège après inoculation d'une culture fraîche, normalement mortelle. C'est le principe du vaccin vivant atténué, encore à la base des vaccins actuels. Cela lui donne l'idée d'appliquer le même principe à la maladie charbonneuse. En 1881 a lieu l'expérience de Pouilly-le-Fort où 24 moutons inoculés avec le bacille du charbon mourront alors que 24 autres préalablement inoculés avec une culture vieillie, atténuée, survivront. En 1881, au congrès international de Londres, Pasteur propose d'utiliser un mot introduit par Jenner pour la variole afin de définir l'immunisation dans les maladies infectieuses. Il s'agit du mot « vaccination ». Il va alors chercher à étendre ce principe à d'autres maladies, dont la rage. En 1885, il vaccine le petit Meister mordu par un chien enragé et le jeune patient survivra. C'est la consécration internationale. Cela lui permettra grâce à une souscription nationale de fonder l'institut Pasteur en 1888. L'institut devait être à la fois un dispensaire pour le traitement de la rage (raison de la souscription), un centre de recherches pour les maladies infectieuses et un lieu d'enseignement de la microbiologie. En 1892, lors de son 70ième anniversaire, fêté à la Sorbonne, Lister, chirurgien promoteur de l'antisepsie en Angleterre déclare : « Vous avez levé le voile qui a couvert pendant des siècles les maladies infectieuses ;

“ Vous avez levé le voile qui a couvert pendant des siècles les maladies infectieuses ; vous avez découvert et démontré leur nature microbienne ”

”

vous avez découvert et démontré leur nature microbienne ». La légende est née : « Saint Pasteur », le plus grand bienfaiteur de l'humanité, héros d'une épopée. Certaines biographies sont proches de l'hagiographie.

Outre sa carrière brillante de chercheur original et inlassable, il a été enseignant toute sa vie et sa renommée progressive a été accompagnée d'honneurs et de récompenses. À 30 ans, il a été professeur de chimie à Strasbourg où il a épousé la fille du doyen. À 32 ans, il est nommé à Lille où il devient doyen de la nouvelle faculté des sciences. À 35 ans, il devient sous-directeur à l'Ecole Normale supérieure à Paris et quelques années plus tard professeur à la Sorbonne. Toute sa vie donc, il a eu le souci de l'enseignement (microbiologie). Les honneurs l'ont également

accompagné. À l'âge de 30 ans, il reçoit la croix de la Légion d'Honneur. En 1868, il devient docteur honoris causa de l'université de Bonn qui lui accorde également un diplôme de médecin, diplômes qu'il renverra lors de la guerre franco-prussienne de 1870. Il deviendra membre de l'académie de médecine à Paris et membre honoraire de l'académie de médecine à Bruxelles. Enfin, outre d'autres multiples distinctions, il succédera à l'Académie Française à Littré.

En dehors du laboratoire, polémiste passionné, il laissait peu de place aux autres et savait s'assurer des appuis politiques. Sur le plan personnel, il souffrira de la perte de deux filles décédées de la fièvre typhoïde. À 46 ans, il fait un AVC qui sera traité par des sangsues derrière l'oreille (on ignorait qu'elles contenaient un anticoagulant !). Il en gardera une hémiparésie qui explique que sur les représentations, son bras gauche prend appui sur un meuble. En 1887, il fera un second accident vasculaire qui l'empêchera de lire son discours lors de l'inauguration de l'Institut qui sera son dernier domicile et dans la crypte duquel il sera enterré.

Voilà le parcours impressionnant de Louis Pasteur mis en lumière. Il existe cependant des zones d'ombre, parfois sombres. Pasteur a cherché à grandir ses découvertes, en oubliant parfois ses prédécesseurs, en critiquant ses adversaires, en négligeant ses collaborateurs. Les découvertes ne naissent pas de rien : elles ont une histoire, des prémices. C'est le cas de sa théorie de la fermentation, c'est le cas de l'histoire du charbon et de son vaccin. La théorie de la fermentation de Pasteur, théorie vitaliste attribuant la fermentation de l'alcool par exemple à des levures, organismes vivants, s'opposait à la théorie chimique de Liebig. Pourtant, celui-ci avait raison d'insister sur le caractère chimique du processus ; Pasteur lui avait raison d'insister sur la nécessité d'organismes vivants. Berthelot, leur contemporain, professeur de chimie, pensait que la levure, nécessaire dans plusieurs circonstances, sécrétait une substance qui transformait le sucre, un ferment soluble. De nos jours, on sait que ces ferments, les enzymes sont intracellulaires et que la fermentation est un processus chimique et non pas vital. Il n'en reste pas moins que si l'hypothèse de Pasteur était très incomplète et sa généralisation fautive, elle s'est révélée géniale et très féconde puisqu'elle a entraîné ses découvertes ultérieures.

L'histoire du charbon (maladie charbonneuse en France—anthrax en Grande-Bretagne—Milzbrand ou feu de rate en Allemagne) montre que les découvertes s'intègrent dans une histoire, dans une société et ne sont pas dues à un génie isolé. En 1830, Delafond décrit des petits bâtonnets dans le sang du patient charbonneux mais pense qu'il s'agit d'une conséquence de la maladie. En 1849, Rayer en France, Pollender en Allemagne confirment la présence de petits corps filiformes et

montrent la transmission de la maladie par inoculation du sang d'un animal malade à un animal sain. Davaine en 1863 montre que la transmission par inoculation est arrêtée par la filtration du sang. Il appellera ces petits agents infectieux bactériidies. En Allemagne Koch parviendra à cultiver le germe, à montrer qu'outre les bâtonnets, il y a des spores. En 1876, il leur donnera le nom de Bacillus Anthracis. En 1880, Toussaint utilisera un « vaccin » en inoculant une bactérie atténuée par la chaleur et l'association au bichromate de potassium. La légende dorée du vaccin de la rage est un peu ébréchée par différents éléments. Un des premiers enfants vaccinés a peut-être contracté la rage. Les premières statistiques de la vaccination à plus large échelle semblent arrangées. L'histoire des six paysans russes mordus par des loups enragés, envoyés par le tsar à Pasteur, histoire racontée par Axel Munthe (Le livre de San Michele), lui-même médecin, présent à l'époque dans les hôpitaux parisiens, a été censurée dans sa version française.

“ Les découvertes ne naissent pas de rien : elles ont une histoire, des prémices. ”

S'il n'y a pas de science sans controverses, certaines sont vives, virulentes. Pasteur était un redoutable adversaire, un bagarreur. Une première lutte l'opposa à Pouchet, défenseur de la génération spontanée, qu'il poursuivra pendant de nombreuses années. Un autre adversaire, de taille celui-là, sera Robert Koch. Le conflit entre Pasteur et Koch montre à la fois l'impétuosité de ces grands hommes et confirme l'inscription des découvertes dans un contexte historique et sociologique. Koch, médecin de campagne a suivi les cours de Virchow. C'est donc au microscope qu'il découvrira les spores du bacille du charbon, ce qui lancera sa carrière, avec la découverte ultérieure du BK, bacille de la tuberculose, bacille de Koch (1882) et d'autres encore. Il est un technicien hors pair et sera à la base de l'amélioration du microscope, des premières micro photographies de bactéries, du développement des milieux de culture (boîtes de Pétri, nom d'un de ses collaborateurs). Pasteur lui en veut de ne pas l'avoir cité comme découvreur des spores (pas celles du charbon). Koch lui en veut de ne pas citer ses travaux sur le charbon au congrès international de Londres en 1881. Il ne croit pas à l'atténuation des bactéries. Ces désaccords, favorisés par la barrière de la langue (aucun ne parle la langue de l'autre), attisés par la haine de Pasteur de tout ce qui est germanique depuis la guerre de 1870, se transformeront en invectives lors de congrès et dans les journaux scientifiques. Et pourtant, ces deux géants sont fort proches dans leur productivité scientifique et même par leur devise : « Laboremus » (puissions-nous travailler) pour Pasteur, « numquam otiosus » (jamais oisif pour Koch).

Revenons à l'Institut Pasteur, inauguré en 1888 qui servira de modèle à d'autres : l'Institut Koch né en 1891, acteur majeur de la lutte contre la corona en Allemagne,

l'institut Lister à Londres (1891), l'institut Rockefeller à New York (1901).

L'Institut Pasteur créera des succursales comme des champignons, une trentaine au total. Les pastoriens font songer aux jésuites, véritable compagnie, qui a son saint créateur, Ignace d'un côté, Louis de l'autre. Les deux sont une école de savoir et d'études, un centre d'enseignement, œuvrant pour le bien de l'humanité. Le rayonnement des pastoriens est illustré par l'obtention de 10 prix Nobel : Laveran en 1907 (parasite de la malaria)– Elie Metchnikoff 1908 (immunité cellulaire) –Jules Bordet 1920 (rôle des anticorps et du complément) – Charles Nicole 1928 (étude du typhus et du rôle du poux)– Daniel Bovet 1957 (synthèse d 'antihistaminiques et de curarisants) – André Lwoff , Jacques Monod, François Jacob 1965, (régulation génétique de la synthèse des virus)– Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi (VIH).

André Calmette est l'exemple type, le prototype du pastorien : explorateur, savant, soucieux de santé publique. Sorti de l'École de Médecine navale de Brest, il sera envoyé en Indochine française (Vietnam, Laos, Cambodge) alors en guerre, ensuite à Libreville au Gabon où il découvrira l'importance de développer l'hygiène et la médecine préventive. En 1890, il suit les cours de microbiologie de Emile Roux à l'Institut Pasteur et Pasteur lui-même l'enverra à Saïgon, pour organiser et diriger un laboratoire en vue de produire des vaccins antivarioliques et antirabiques. L'Institut Pasteur de Saïgon, première succursale de celui de Paris, fut créé trois ans seulement après la maison-mère parisienne. Il permit par la vaccination systématique de faire quasi disparaître la variole dans cette région, cause majeure de mortalité infantile, de cécité, et de cicatrices indélébiles chez ceux qui en sortaient. Pendant son séjour, il mit également au point un sérum antivenimeux. De retour en France en 1893, il sera envoyé à Lille à la demande de la ville, pour créer un centre antirabique et de production de sérum antidiphtériques de même qu'un bureau d'hygiène. Il y restera 25 ans, consacrés à la lutte contre la tuberculose, cause majeure de mortalité infantile. Outre son travail de prévention, son étude du bacille tuberculeux avec Camille Guérin sera couronnée par le développement d'un vaccin vivant, le BCG (Bacille Calmette Guérin), sujet d'une première communication en 1926.

Précédant Calmette, il faut en citer d'autres comme Émile Roux, Elie Metchnikoff, Alexandre Yersin. Émile Roux, médecin, a commencé sa collaboration avec Pasteur en 1878. Il fut l'artisan du vaccin pour le charbon et eut l'idée de l'atténuation du virus antirabique (germe invisible et incultivable, les virus n'étaient pas encore connus). Avec Yersin, il étudiait la diphtérie « ce monstre hideux, épervier noir » (Victor Hugo) qui tuait les enfants atteints par le croup. Loeffler avait identifié le bacille responsable. Ils mirent en évidence la toxine diphtérique, cause des dégâts et mirent au point l'administration d'antitoxines, premier traitement anti-infectieux efficace. Metchnikoff, zoologiste russe, accueilli par

Pasteur a décrit la phagocytose et est considéré comme le père de l'immunologie cellulaire. Alexandre Yersin, médecin d'origine suisse et formé en Allemagne, après avoir travaillé avec Roux, partit en Indochine comme médecin de la Marine, puis explora le Vietnam. Rappelé par l'institut Pasteur qui l'envoya en 1894 à Hong Kong où la peste sévissait, il découvrit le bacille responsable, qui porte son nom. De retour au Vietnam, il fonda l'institut Pasteur de Nha Trang, spécialisé dans les maladies animales, subsidié grâce à la mine d'or que constituait la culture de l'Hevea brasiliensis, introduite par Yersin et source de la production de caoutchouc.

Pendant la guerre 1914-1918, la contribution de l'institut Pasteur fut importante : production du vaccin TAB (Salmonella Typhi, Salmonella Paratyphi A et B) qui réduira dans les armées les cas et la mortalité liés à la fièvre typhoïde de plus de 90% – création de laboratoires volants près du front – production en masse de sérum antitétanique (le tétanos était favorisé par la présence de chevaux et la contamination des plaies par la terre) – création de l' HOE (Hôpital d'Origine Étapes) de la Boudeuse, hôpital d'enseignement et de recherche, un peu comme l'hôpital de l'Océan La Panne, créé par le docteur Depage – maintien de la production de sérums et de vaccins à Lille, sous l'occupation– production de sachets d'essences insecticides contre les poux (les « totos »), vecteur du typhus – promotion de la lutte antipaludique (quinine journalière – lutte contre les vecteurs – information des conscrits) dans l'armée d'Orient, réduisant fortement la malaria et sa mortalité.

Et l'histoire se poursuit de nos jours. L'institut participe à la lutte contre la corona par des études épidémiologiques, des études fondamentales ainsi que l'élaboration de vaccins comme un vaccin lentiviral administré par voie intra nasale, très efficace chez l'animal. Ce qui correspond à sa devise : « Pour la recherche, pour la santé, pour demain ». Quatre missions : recherche – santé – enseignement – innovation !

Références

1. E. Orsenna. La vie , la mort , la vie . Louis Pasteur 1822-1895. FAYARD 2015. Une biographie agréable à lire par l'explorateur de mots et de mondes (le coton, le papier, l'eau, les insectes etc.) qui occupe le fauteuil de Pasteur à l'Académie Française.
2. A. Perrot , M Schwarz. Pasteur et ses lieutenants . ODILE JACOB 2013. Une biographie de Pasteur, de ses collaborateurs et de ses successeurs par des pastoriens.
3. A. Perrot, M Schwartz. Pasteur et Koch. Un duel de géants dans le monde des microbes. ODILE JACOB 2014
4. B. Latour. L'espoir de Pandore. Pour une version réaliste de l'activité scientifique. LA DECOUVERTE POCHE 2007. Analyse sociologique très critique de l'activité de Pasteur dans deux chapitres : ch4 Le ferment lactique et la fabrication de la réalité - ch5 Pasteur et l'historicité des choses.
5. L.L. Lambrichts. La vérité médicale LAFFONT 1993. Analyse critique des « contes et légendes » concernant « le plus grand bienfaiteur de l'humanité »



Statuette masculine Songye.
Archives François Neyt.

*Sois sage, ô ma Douleur, et tiens-toi plus tranquille.
Tu réclamais le Soir ; il descend ; le voici :
Une atmosphère obscure enveloppe la ville,
Aux uns portant la paix, aux autres le souci.*

Recueillement. Charles Baudelaire

Le visage du malheur

Carl Vanwilde

Toute souffrance est unique. D'où vient-il que sa représentation soit si universelle ? Se superposent ce soir jusqu'à se confondre l'image d'un visage bien réel, tordu par la douleur à l'annonce du décès attendu de son fils frappé par la Covid-19, et celle d'une tête de statuette Songye ornant un ouvrage d'art que m'offrit un ami cher lors d'un deuil qui nous accabla. Rien ne devrait rapprocher les larmes de cette vieille patiente grecque sortant de mon cabinet et le rictus de ce guerrier africain frappé en plein vol, et pourtant...

L'une est en vie. Son image me poursuit, celui d'une Antigone aux traits burinés, avec dans les yeux toute la lumière de son Pirée natal. Elle est venue en quête d'informations concernant son fils, au respirateur depuis deux semaines, sans espoir de guérison. Elle pressent la fin mais attend une confirmation, que je peine à prononcer, soutesant mes mots, retardant ce qui désespère. Elle s'effondre, étage par étage, je la vois se tasser et pleurer en silence, interminable. Quelques paroles réduites à des sons imperceptibles, "j'ai tant prié, tout cela pour rien", sonnent comme un double deuil : celui de son fils, celui de sa foi, et on ne sait lequel est le pire. Elle se lève en silence, se retourne et s'en va voûtée comme je ne l'ai jamais vue. Tout n'a duré que cinq minutes, qui résument un mois de lutte, « il meurt, et c'est moi qui aurais dû partir. »

Le lendemain, silhouette de tragédie antique, elle effectuera seule et à pied le trajet jusqu'à l'hôpital pour affronter de ses yeux une réalité dont on tente de la préserver : n'est-ce pas le droit d'une mère de revoir son enfant avant qu'il meure. Refoulée avec délicatesse, elle finira l'après-midi sur un banc au soleil pâle de novembre. Et je revois Antigone¹, « c'est la petite maigre qui est assise là-bas, et qui ne dit rien. Elle regarde droit devant elle. Elle pense. ». Et je revois *la Piéta* de Michel-Ange, et *l'incantation à la douleur* de Baudelaire, et *le Cri* d'Edvard Munch, et *l'Homme des douleurs* d'Albrecht Dürer. Et tant d'autres.

Resté seul dans mon cabinet désert, je plonge mes yeux dans ceux de la statuette Songye avant de replacer l'album d'art dans la bibliothèque. Je ne connaîtrai jamais son histoire, ni celle de tous ces autres qui, faute d'avoir réellement existé, ont pourtant prêté un court moment leur visage à mon Antigone du Pirée.

¹ Jean Anouilh. *Antigone*. La Table Ronde. 1946



Xarelto[®]

rivaroxaban



The



Xarelto[®]

rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Science for a **better life**



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

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

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

Conditionnement	Prix public	Patient actif	Patient VIPO
Trimbow® pMDI single pack	€ 62,66	€ 12,10	€ 8,00
Trimbow® pMDI tri-pack	€ 163,85	€ 12,10	€ 8,00

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹



dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹ ; 2x2 inhalations par jour.¹

Disponible aussi en tri-pack. Remboursé en B.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométazone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire : Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Adultes: La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. **Réduction progressive de la dose :** L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométazone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. **Populations particulières :** Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). **Insuffisance rénale:** Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme: La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement: la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométazone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: 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). **Infections et infestations :** Fréquent: Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Peu fréquent: Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, (oro)pharyngite fongique, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent: Granulopénie¹. Très rare: Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent: Dermite allergique¹. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare: Inhibition des fonctions surrénaliennes¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent: Impatiences¹. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hyposthésie¹. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée: Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Peu fréquent: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarthmie¹, palpitations. Rare: Angor (stable¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperhémie¹, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme¹, toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal¹, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare: Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare: Angioedème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculosquelettique du thorax¹. Très rare: Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare: Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent: Fatigue¹. Rare: Asthénie. Très rare: Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare: Augmentation de la pression artérielle, réduction de la pression artérielle¹. Très rare: Diminution de la densité osseuse¹. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au: **Dipropionate de béclométazone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarthmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** 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: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

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

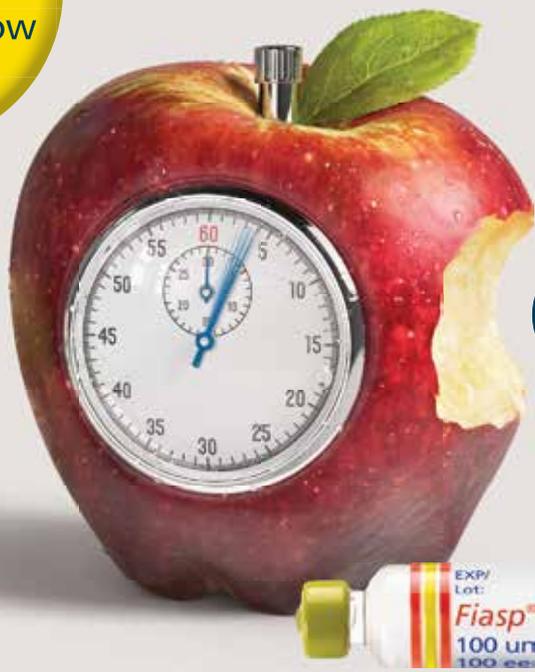
Fiasp® 100 units/mL, FlexTouch® solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL**, Penfill® solution for injection in cartridge. **Fiasp® 100 units/mL**, solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). **Fiasp® FlexTouch:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp® Penfill:** One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp® vial:** One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch) or in cartridge (Penfill) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** Posology: Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp. **Warnings:** Patients with type 1 diabetes mellitus: The recommended starting dose in insulin naive patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naive patients with type 1 diabetes. Patients with type 2 diabetes mellitus: Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **SPECIAL POPULATIONS:** Elderly patients (> 65 years old): The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients > 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 years. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. **TRANSFER FROM OTHER INSULIN MEDICAL PRODUCTS:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** SUBCUTANEOUS INJECTION: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously by injection in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart® cartridge should be used. **Administration with a reusable insulin pen:** The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only.

If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). **CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII):** Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia. **Common:** allergic skin manifestations, injection/infusion site reactions. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy. **Not known:** anaphylactic reactions, cutaneous amyloidosis (from postmarketing sources). **Description of selected adverse reactions:** Allergic reactions: Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator). **Hypoglycaemia:** Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions. **Injection/infusion site reactions:** Injection site reactions (including rash, redness, inflammation, pain and bruising) were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): Infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

		Public Price	Patient price (Afl)
FlexTouch®	10 x 3 ml	€ 77,69	€ 0
Penfill®	5 x 3 ml	€ 39,06	€ 0
Vial	1 x 10 ml	€ 25,21	€ 0
PumpCart®	5 x 1.6 ml	€ 23,93	€ 0

NEW
PumpCart® now available

The Fiasp® family is growing again



From the first bite

Compatible with the Accu-Chek® Insight insulin pump and mylife™ YpsoPump®

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}



* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹
 1. SmPC Fiasp®, Sep-2020.
 2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet 2017;56:551-559
 Accu-Chek® Insight is a registered trademark of Roche.
 mylife™ YpsoPump® is a registered trademark of Ypsomed Group.

Fiasp®
fast-acting insulin aspart

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	No adjustment
>6.0	>108	+1

children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

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