

OCTOBRE 2019

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



**Louvain
médical**

Cancer de l'ovaire, chirurgie, expérience de l'UNGO

Fin de vie, recommandations

Diabète, macroangiopathie, facteurs de risque

Hypokaliémie

Hypercalcémie, Syndrome de Richter hodgkinoïde

Perturbateurs endocriniens

Ama Contacts 112

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition:** Tresiba 200 units/mL: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/mL: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/mL: Solution for injection in pre-filled pen (FlexiTouch®). Tresiba 100 units/mL: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** **Posology:** This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: **Patients with type 2 diabetes mellitus:** The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. **Patients with type 1 diabetes mellitus:** Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). **Patients with type 1 diabetes mellitus:** For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **Special populations:** **Elderly (>65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **Method of administration:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexiTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge:** Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmps.be. **Way**

FlexiTouch® U200 3 x 3ml € 62,58

Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION*

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

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

For patients with T1D and T2D¹




novo nordisk®

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

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

1. Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate type 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.**

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

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,

avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles

Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

isabelle.istasse@uclouvain.be

ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

OCTOBRE 2019

GYNÉCOLOGIE ET ANDROLOGIE

Amélioration de la prise en charge des cancers de l'ovaire par la centralisation de la chirurgie : l'expérience de l'UNGO après 1 an de collaboration et obtention de l'accréditation ESGO en 2019

Mathieu Luyckx, Mathieu Jouret, Frédéric Grandjean, Marc Waterkeyn,

Jean-Paul Van Gossum, Nathanael Dubois, Jean-François Baurain,

Jean-Luc Squifflet 452

SOINS PALLIATIFS

35 recommandations pour accompagner la fin de vie au Grand Hôpital de Charleroi

Emmanuelle Claes, Vanessa Baio, Yannick Courtin 459

DIABÉTOLOGIE

Les facteurs prédictifs de la macroangiopathie chez le diabétique de type 2

Imen Sebai, Ibtissem Oueslati, Nadia Khessairi, Meriem Yazidi, Emna Talbi,

Fatma Chaker Mélika Chihaoui 466

MÉDECINE INTERNE

Cas cliniques

Une cause rare d'hypokaliémie

Jean Henry, Eugénie Lagneaux, Michel Lambert, Jean-Christophe Marot,

Jean-Charles Coche 473

SOMMAIRE

OCTOBRE 2019

Prise en charge de l'hypercalcémie : à propos d'un cas d'hypercalcémie secondaire à un syndrome de Richter hodgkinoïde

Charlotte Lepere, Jean-Cyr Yombi, Eric Van den Neste, Philippe D'Abadie,
Halil Yildiz 478

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Les perturbateurs endocriniens

Corentine Vanlier, Marie Baeck, Anne-Simone Parent, Christine Lafforgue,
Caroline Peeters, Anne Herman 484

AMA CONTACTS 112 492

NOUVEAU

LIPERCOSYL®

ATORVASTATINE

PERINDOPRIL ARGININE

Pour une protection
cardiovasculaire optimale :

*Jamais l'un
sans l'autre!*

ATORVASTATINE



PERINDOPRIL

10 mg / 5 mg

10 mg / 10 mg

20 mg / 5 mg

20 mg / 10 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

1 prise/jour¹
le matin



Remboursé en **B** et « bon marché » ²

Disponible en boîtes de 30 et 90 gélules

1. RCP LIPERCOSYL. 2. Selon les prix applicables au 12/08/2019

LIPERCOSYL®

ATORVASTATINE

PERINDOPRIL ARGININE

DENOMINATION DU MEDICAMENT: LIPERCOSYL 10 mg/5 mg - LIPERCOSYL 20 mg/5 mg - LIPERCOSYL 40 mg/5 mg - LIPERCOSYL 10 mg/10 mg - LIPERCOSYL 20 mg/10 mg - LIPERCOSYL 40 mg/10 mg Gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. **Excipient à effet notable :** saccharose (33,9 mg pour Liperco 10/5 mg, 46,8 mg pour Liperco 20/5 mg, 72,6 mg pour Liperco 40/5 mg, 54,9 mg pour Liperco 10/10 mg, 67,8 mg pour Liperco 20/10 mg, 93,6 mg pour Liperco 40/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélule Liperco 10 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 20 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 40 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 5 » imprimée en noir sur le corps bleu et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 10 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 20 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 40 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 10 » imprimée en noir sur le corps vert et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Les gélules en gélatine de taill...

blancs. Liperco 10 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 20 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Liperco 40 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 10 » imprimée en noir sur le corps vert et le logo « ↻ » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs. Les gélules en gélatine de taill...

ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie : Adultes La posologie habituelle est d'une gélule une fois par jour. L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Si une modification de la posologie est nécessaire, l'ajustement posologique doit se faire avec les composants individuels. Les patients devront continuer un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard pendant toute la durée du traitement par Liperco. Traitements associés Pour les patients prenant du tirpanariv, du ritonavir, du télapravor ou de la clozapine en même temps que Liperco, la dose d'atorvastatine dans Liperco ne doit pas dépasser 10 mg/jour (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). Pour les patients prenant des médicaments antiviraux contre l'hépatite C contenant du bocoprévir, de l'elbasvir ou du grazoprévir en même temps que Liperco, la dose d'atorvastatine dans Liperco ne doit pas dépasser 10 mg/jour (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). Patients insuffisants rénaux Liperco peut être administré à des patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et ne convient pas à ceux ayant une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un ajustement posologique personnalisé avec les composants individuels (voir rubrique 4.4 du RCP). Sujets âgés Les personnes âgées peuvent être traitées par Liperco selon leur fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Patients insuffisants hépatiques Liperco doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Liperco est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Liperco chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore 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 : Voie orale Il est recommandé de prendre Liperco en une prise quotidienne le matin avant le repas. Ne pas mâcher ou écraser la gélule. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à une autre substance, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.6 du RCP); Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique; Association à d'autres médicaments contenant de l'alskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [méthode de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP); Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP); Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5 du RCP); Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:** Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: Effets hépatiques : Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés 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 prudence 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. Association avec d'autres médicaments Des précautions sont à prendre quand Liperco 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, ritonavir...). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, les médicaments antiviraux contre l'hépatite C. Liperco 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 ou l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, Liperco doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. De très rares cas de myopathie nécroscante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après le traitement par certains statines. 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. Hypotension : Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplète volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique 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. 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, 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 des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale. Patients hémodialysés : Des réactions anaphylactoides ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse. Hypersensibilité/Angio-œdème : Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio-œdème. 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 sacubitril/valsartan, 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-œdème. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-œdème. Réactions anaphylactoides pendant une aphasée des lipoprotéines de basse densité (LDL) : Interrompre temporairement le traitement avant chaque aphasée. Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation : Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement 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 collagénose à traduction 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-œdème chez les patients à la peau noire. Toux : Non-productive, 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'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple héparine, co-trimoxazole). Association au lithium : Non recommandée. 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'alskirène 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. Hyperaldostéronisme primaire: L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients (ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine). Intolérance au fructose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en sucrose-isomaltase : Déconseillé. Sodium : Liperco contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **INTERACTIONS:** Contre-indiqué : Alsikirène (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). Traitements par circulation extra-corporelle, Sacubitril/valsartan. Déconseillés : Inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs de la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), alsikirène (patients atteints que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux), Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), traitement associant un IEC et un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride, éplérénone, spironolactone), sels de potassium, pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Précautions d'emploi:** Inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique, inhibiteurs des transporteurs protéiques, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux), baclofène, diurétiques non-épargneurs de potassium, racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsrolimus), anti-inflammatoires non-stéroïdiens (y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour). **A prendre en compte :** colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, giplines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, sels d'or, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Liperco est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives fiables. **FERTILITE/ EFFETS SUR L'APPETITE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** Une faible pression artérielle peut apparaître chez certains patients. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil:** Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine et le perindopril administrés séparément sont : rhinopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémie, étourdissements, céphalée, dysgueusie, paresthésie, défauts visuels, acouphène, vertige, hypotension, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleur abdominale haute et basse, dyspepsie, diarrhée, constipation, flatulence, rash, prurit, gonflement de l'articulation, extrémités douloureuses, arthralgie, contractures musculaires, myalgie, dorsalgie, asthénie, test hépatique anormal, créatine phosphokinase sanguine augmentée. Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par atorvastatine et perindopril, administrés sous forme d'association fixe ou séparément, et sont répertoriés selon la classification de système d'organes MedDRA et listés par ordre de fréquence selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); très rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Rhinopharyngite ; Atorvastatine Fréquent Rhinite ; Perindopril Très rare **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Thrombocytopénie ; Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopénie/neutropénie ; Perindopril Très rare Eosinophilie ; Perindopril Peu fréquent Agranulocytose/pancytopénie ; Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH ; Perindopril Très rare **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité : Atorvastatine Fréquent Anaphylaxie ; Atorvastatine Très rare **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie ; Atorvastatine Fréquent Hypoglycémie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Hyponatrémie ; Perindopril Peu fréquent **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement** Perindopril Peu fréquent Anorexie Atorvastatine Peu fréquent **Affections psychiatriques :** Insomnie ; Atorvastatine Peu fréquent Humeur modifiée ; Perindopril Peu fréquent Trouble du sommeil ; Perindopril Peu fréquent **Chaqueur ;** Atorvastatine Peu fréquent Etat confusionnel ; Perindopril Très rare **Affections du système nerveux :** Somnolence ; Perindopril Peu fréquent **Etourdissement ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Céphalée ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Dysgueusie ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Syncope ;** Perindopril Peu fréquent **Hypoesthésie ;** Atorvastatine : Peu fréquent **Paresthésie ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Neuropathie périphérique ;** Atorvastatine Rare **Accident vasculaire cérébral** possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque ; Perindopril Très rare **Année ;** Atorvastatine Peu fréquent **Affections oculaires :** Défauts visuels ; Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent **Vision trouble ;** Atorvastatine Peu fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe ;** Acouphène ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Vertige ;** Perindopril Fréquent **Perte auditive ;** Atorvastatine Très rare **Affections cardiaques :** Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque ; Perindopril Très rare **Angine de poitrine ;** Perindopril Très rare **Arrythmie ;** Perindopril Très rare **Tachycardie ;** Perindopril Peu fréquent **Palpitations ;** Perindopril Peu fréquent **Affections vasculaires :** Hypertension (effets liés à l'hypotension) ; Perindopril Fréquent **Vasculature ;** Perindopril Peu fréquent **Phénomène de Raynaud ;** Perindopril Fréquent **Indéterminée. Affections respiratoires,** thoraciques et médiastinales: Douleur pharyngolaryngée ; Atorvastatine Fréquent **Epistaxis ;** Atorvastatine Fréquent **Toux ;** Perindopril Fréquent **Dyspnée ;** Perindopril Fréquent **Bronchospasme ;** Perindopril Peu fréquent **Pneumopathie à éosinophiles ;** Perindopril Très rare. **Affections gastro-intestinales :** Nausée ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Vomissement ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Douleur abdominale haute et basse ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Dyspepsie ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Diarrhée ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Constipation ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Bouche sèche ;** Perindopril Peu fréquent **Pancréatite ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare **Eruption ;** Atorvastatine Peu fréquent **Flatulence ;** Atorvastatine Fréquent **Affections hépatobiliaires :** Hépatite cytotyrique ou cholestatique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril 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 **Puruit ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Urticaire ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Photosensibilisation ;** Perindopril Peu fréquent **Aggravation de psoriasis ;** Perindopril Rare **Alopécie ;** Atorvastatine Peu fréquent **Angio-œdème ;** Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent **Pemphigoidé ;** Perindopril Peu fréquent **Syndrome de Stevens-Johnson ;** Atorvastatine Rare **Réactions de photosensibilité ;** Perindopril Peu fréquent **Nécrose épidermique toxique ;** Atorvastatine Rare **Erythème multiforme ;** Atorvastatine Rare Perindopril Très rare **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Gonflement de l'articulation ; Atorvastatine Fréquent **Extrémités douloureuses ;** Atorvastatine Fréquent **Arthralgie ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent **Contractures musculaires ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Myalgie ;** Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent **Dorsalgie ;** Atorvastatine Fréquent **Carvalgie ;** 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 nécroscante à médiation immunitaire ;** Atorvastatine Indéterminée **Affections du rein et des voies urinaires :** Insuffisance rénale ; Perindopril Peu fréquent **Insuffisance rénale aigüe ;** Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein :** Dyspareunie ; Perindopril Peu fréquent **Gynécomastie ;** Atorvastatine Très rare **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Fatigue ;** Atorvastatine Peu fréquent **Douleur thoracique ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Malaise ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Gonflement périphérique ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Fèvre ;** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Investigations :** Augmentation de l'urée sanguine ; Perindopril Peu fréquent **Augmentation de la créatinine plasmatique ;** Perindopril Peu fréquent **Élévation des enzymes hépatiques ;** Perindopril Rare **Élévation de la bilirubine ;** Perindopril Rare **Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite ;** Perindopril Très rare **Augmentation du poids ;** Atorvastatine Peu fréquent **Leucocyturie ;** Atorvastatine Peu fréquent **Anomalies des tests de la fonction hépatique ;** Atorvastatine Fréquent **Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase ;** Atorvastatine Fréquent **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** Chutes ; Perindopril Peu fréquent. * Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement pertinentes (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8% des patients traités par l'atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients (voir rubrique 4.4 du RCP). Une augmentation du taux sérique de la CPK de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5% des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMGCoA réductase au cours d'essais cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la LSN ont été constatés chez 0,4% des patients traités par l'atorvastatine (voir rubrique 4.4 du RCP). Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Dysfonction sexuelle. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, particulièrement au cours d'un traitement de longue durée (voir rubrique 4.4 du RCP). 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 d'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 rare 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 - EUPOSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Alleé Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SDOASAGE. 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 I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). **PRESENTATION:** Boîtes de 30 et 90 (30 récipients de 30) gélules. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Liperco 10 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525680 Liperco 10 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525697 Liperco 20 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525706 Liperco 20 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525715 Liperco 40 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525724 Liperco 40 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525733 Liperco 10 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525742 Liperco 10 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525751 Liperco 20 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525760 Liperco 20 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525777 Liperco 40 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525786 Liperco 40 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525795. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2019. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF LC NA 07 19 - Date d'approbation du RCP abrégé :08/08/2019.

Prix applicables depuis le 01/06/2019	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
LIPERCOSYL 10 mg/5 mg	30 gél. 90 gél.	17,50 € 33,56 €	4,46 € 8,92 €	2,67 € 5,30 €
LIPERCOSYL 10 mg/10 mg	30 gél. 90 gél.	21,70 € 50,18 €	5,90 € 12,86 €	3,54 € 7,67 €
LIPERCOSYL 20 mg/5 mg	30 gél. 90 gél.	19,43 € 42,78 €	5,12 € 11,10 €	3,07 € 6,60 €
LIPERCOSYL 20 mg/10 mg	30 gél. 90 gél.	23,39 € 59,39 €	6,51 € 15,00 €	3,87 € 8,94 €
LIPERCOSYL 40 mg/5 mg	30 gél. 90 gél.	19,05 € 42,78 €	4,99 € 11,10 €	2,99 € 6,60 €
LIPERCOSYL 40 mg/10 mg	30 gél. 90 gél.	23,07 € 59,39 €	6,43 € 15,00 €	3,83 € 8,94 €

AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE PAR LA CENTRALISATION DE LA CHIRURGIE : L'EXPÉRIENCE DE L'UNGO APRÈS 1 AN DE COLLABORATION ET OBTENTION DE L'ACCREDITATION ESGO EN 2019

Mathieu Luyckx, Mathieu Jouret, Frédéric Grandjean, Marc Waterkeyn,
Jean-Paul Van Gossum, Nathanael Dubois, Jean-François Baurain, Jean-Luc Squifflet

Louvain Med 2019; 138 (8): 452-458

La prise en charge des cancers de l'ovaire combine une chirurgie optimale et une chimiothérapie à base de platine. La qualité de la chirurgie est la pierre angulaire du traitement seulement si elle est complète (résidus visibles nuls en fin de chirurgie). Vu son importance, l'ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) a publié en 2015 des critères de qualité minimaux pour les centres souhaitant obtenir une accréditation. En 2016, un réseau de centralisation de la chirurgie des cancers de l'ovaire a vu le jour dont l'objectif était, comme c'est déjà le cas pour d'autres pathologies rares (cancer pancréas - œsophage) d'accroître l'expertise des chirurgiens par une augmentation des cas pris en charge dans le centre de référence, tout en permettant aux chirurgiens des centres référents de continuer à pratiquer la chirurgie oncologique pelvienne et d'être référent dans son propre centre : UNGO (*UCL Network of Gynaecological Oncology*), centralisant la chirurgie de *debulking* aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) mais laissant le bilan initial, l'administration de la chimiothérapie et/ou autre thérapeutique médicale ainsi que le suivi dans le centre référent, avec 5 hôpitaux participants : les CUSL à Bruxelles, le CHWaPI à Tournai, Saint-Michel, Sainte-Elisabeth et Saint-Jean à Bruxelles. Après un an de collaboration, 40 patientes ont été prises en charge chirurgicalement pour un cancer de l'ovaire au sein de l'UNGO en 2017. 91% des patientes ont pu bénéficier d'une chirurgie complète (R0).

Les résultats de cette première année de collaboration sont satisfaisants et nous avons pu démontrer qu'une centralisation de la chirurgie pour les cancers de l'ovaire était possible en Belgique.

En 2019 l'ESGO a décerné pour 5 ans une accréditation au réseau UNGO et aux CUSL pour la chirurgie des cancers avancés de l'ovaire. Deux centres supplémentaires ont depuis rejoint l'UNGO : CSPO et Roccourt.

35 RECOMMANDATIONS POUR ACCOMPAGNER LA FIN DE VIE AU GRAND HÔPITAL DE CHARLEROI

Emmanuelle Claes, Vanessa Baio, Yannick Courtin

Louvain Med 2019; 138 (8): 459-465

Souvent, des soignants se trouvent désarmés ou en difficulté à l'approche de la mort. Face au patient en fin de vie naissent beaucoup d'émotions et d'interrogations.

La nécessité d'un projet faisant appel aux connaissances des soignants sur la mort hors des soins palliatifs, émerge. Il se construit au fil de trois années de rencontres, de concertation avec 8 équipes de soignants, de questionnements, de présentations de séminaires, de transcriptions, de relectures et de corrections. Il aboutit à la proposition de 35 recommandations issues de la « sagesse pratique » des soignants. Il témoigne d'une démarche en soin sur le terrain, *celle qui désigne un mouvement, celle qui porte vers l'autre pour aller à sa rencontre sur le chemin qui est le sien* (6).

Cette démarche a permis de rassembler 8 disciplines autour d'un même questionnement pour élargir et parfaire leurs compétences propres et les partager avec les différents acteurs œuvrant à la qualité des soins au sein d'une institution.

Actuellement, la troisième phase est en cours afin de rendre ces recommandations concrètes sur le terrain.

LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA MACROANGIOPATHIE CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Imen Sebai, Ibtissem Oueslati, Nadia Khessairi, Meriem Yazidi, Emna Talbi,
Fatma Chaker Mélika Chihaoui

Louvain Med 2019; 138 (8): 466-472

Les complications cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez le diabétique de type 2. L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs de risque liés à la macroangiopathie diabétique. Pour répondre à notre objectif, nous avons mené une étude transversale auprès de 71 diabétiques. Les patients ont été répartis en deux groupes selon la présence ou l'absence de macroangiopathie. Ils ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux, d'un examen somatique complet et d'un bilan biologique incluant notamment le dosage du peptide natriurétique de type B (BNP). En analyse univariée, les facteurs associés à la macroangiopathie étaient le genre masculin ($p=0,029$), l'HbA1c > 9,5% ($p=0,008$), un nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaires > 5 ($p<10^{-3}$), l'HTA, la présence de microangiopathie ($p<10^{-3}$) et le taux de BNP > 24 pg/mL ($p=0,007$). En multivariée, les facteurs prédictifs étaient : un nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaires > 5 (OR = 13,9 [IC95%:1,4 -137,6]; $p=0,024$), la présence de microangiopathie (OR = 22 [IC 95%:2,2 - 215,4]; $p=0,008$) et le taux de HbA1c > 9,5% (OR = 36,6 [IC 95 %:2,6 - 505] ; $p=0,007$). Ainsi, les maladies cardiovasculaires étaient la conséquence de l'intrication des facteurs de risque traditionnels et de l'implication de l'hyperglycémie chronique.

UNE CAUSE RARE D'HYPOKALIÉMIE

Jean Henry, Eugénie Lagneaux, Michel Lambert, Jean-Christophe Marot, Jean-Charles Coche

Louvain Med 2019; 138 (8): 473-477

Introduction. L'hypokaliémie est souvent découverte fortuitement lors d'un bilan biologique mais s'accompagne parfois de symptômes sévères, tels qu'une rhabdomyolyse ou des troubles du rythme cardiaque pouvant être mortels.

Cas clinique. Nous rapportons le cas d'une patiente de 60 ans admise en salle d'urgence pour anorexie totale, faiblesse généralisée, diarrhées et crampes abdominales d'installation progressive sur plusieurs semaines. Le bilan sanguin met en évidence une hypokaliémie à 1.44 mmol/L, ainsi qu'une rhabdomyolyse (CK 6561 U/L). En l'absence d'autres causes retrouvées au bilan étiologique approfondi, l'hypokaliémie a pu être expliquée par une ingestion massive (10 litres par jour) et chronique de cola.

Discussion. Les mécanismes par lesquels l'ingestion de grandes quantités de cola peut mener à une hypokaliémie impliquent l'action de la caféine, du glucose et du fructose. La caféine provoque une redistribution intracellulaire du potassium et une augmentation de son excrétion rénale. Les substances à haute teneur en fructose peuvent causer une diarrhée osmotique avec hypokaliémie secondaire. Finalement, la quantité élevée de glucose contenue dans le cola induit un hyperinsulinisme qui redistribue également le potassium en intracellulaire.

Conclusion. La consommation chronique de grandes quantités de cola peut causer une hypokaliémie sévère via une stimulation du shift intracellulaire, ainsi que par un mécanisme de diarrhée osmotique engendrée par le fructose. Il est important pour le médecin clinicien, devant toute hypokaliémie réfractaire et inexplicée, d'interroger le patient sur sa consommation de sodas.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCALCÉMIE : À PROPOS D'UN CAS D'HYPERCALCÉMIE SECONDAIRE À UN SYNDROME DE RICHTER HODGKINOÏDE

Charlotte Lepere, Jean-Cyr Yombi, Eric Van den Neste, Philippe D'Abadie, Halil Yildiz

Louvain Med 2019; 138 (8): 478-483

L'hypercalcémie est un trouble ionique qu'il ne faut pas méconnaître, et dont la prise en charge est urgente lorsqu'elle est sévère.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 66 ans, présentant une hypercalcémie avec symptômes neurologiques et répercussions cardiaques. Le bilan a mis en évidence un syndrome de Richter hodgkinoïde responsable d'une production excessive de calcitriol. Après traitement de l'hypercalcémie et chimiothérapie, l'évolution a été favorable avec une disparition des symptômes neurologiques et des modifications de l'électrocardiogramme. A la lumière de ce cas, nous rappelons les principales étiologies de l'hypercalcémie, les manifestations cliniques ainsi que les principes de la prise en charge.



LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Corentine Vanlier, Marie Baeck, Anne-Simone Parent,
Christine Lafforgue, Caroline Peeters, Anne Herman

Louvain Med 2019; 138 (8): 484-491

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 22 octobre 2018, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux perturbateurs endocriniens. Le docteur AS. Parent nous illustre tout d'abord les multiples interactions mises en évidence entre les perturbateurs endocriniens et le développement de l'enfant.

Le Docteur Ch. Lafforgue nous parle, quant à elle, de la sécurité des produits cosmétiques vis à vis des perturbateurs endocriniens qu'ils contiennent et de leur absorption.

Amélioration de la prise en charge des cancers de l'ovaire par la centralisation de la chirurgie : l'expérience de l'UNGO après 1 an de collaboration et obtention de l'accréditation ESGO en 2019

Mathieu Luyckx ^{1,6,8}, Mathieu Jouret ^{1,2}, Frédéric Grandjean ^{1,3}, Marc Waterkeyn ^{1,4}, Jean-Paul Van Gossum ^{1,5}, Nathanael Dubois ^{1,5}, Jean-François Baurain ^{7,8}, Jean-Luc Squifflet ^{1,8}

Improving ovarian cancer management through centralized surgery: experience gained by the UNGO after one year of collaboration

Ovarian cancer treatment combines optimal surgery with platinum-based chemotherapy. The quality of the surgery, which is the cornerstone of the treatment, must be complete (no residual disease after the procedure). Owing to its central role, the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) has published objective criteria to evaluate the quality of surgery quality, providing gynecological oncology centers with the opportunity to be accredited for ovarian cancer surgery. In 2016, a centralisation network for ovarian cancer surgery was formed. Like others Belgian networks for rare cancers, this network primarily aimed to increase the experience of surgeons within the reference centers by increasing the number of cases, yet still enabling surgeons in other centres to perform oncological pelvic surgery and become referents of their respective centres. The UNGO (UCL Network of Gynaecological Oncology) centralizes all surgeries in the Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL), with the remaining of the treatment and check-ups staying under the responsibility of collaborating centers. Five hospitals have been involved: CUSL Brussels, CHWaPi Tournai, Saint-Michel, Sainte-Elisabeth, and Saint-Jean in Brussels. After a 1-year collaboration, 40 patients underwent ovarian cancer surgery within the UNGO, and 91% of them underwent complete surgery with no residual disease (R0). The results of this first year of collaboration were deemed satisfying and we will thus continue on this path. We have thus demonstrated that centralization of ovarian cancer surgery is possible in Belgium.

KEY WORDS

Ovarian cancer, surgery, centralization

La prise en charge des cancers de l'ovaire combine une chirurgie optimale et une chimiothérapie à base de platine. La qualité de la chirurgie est la pierre angulaire du traitement seulement si elle est complète (résidus visibles nuls en fin de chirurgie). Vu son importance, l'ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) a publié en 2015 des critères de qualité minimaux pour les centres souhaitant obtenir une accréditation. En 2016, un réseau de centralisation de la chirurgie des cancers de l'ovaire a vu le jour dont l'objectif était, comme c'est déjà le cas pour d'autres pathologies rares (cancer pancréas - œsophage) d'accroître l'expertise des chirurgiens par une augmentation des cas pris en charge dans le centre de référence, tout en permettant aux chirurgiens des centres référents de continuer à pratiquer la chirurgie oncologique pelvienne et d'être référent dans son propre centre : UNGO (*UCL Network of Gynaecological Oncology*), centralisant la chirurgie de *debulking* aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) mais laissant le bilan initial, l'administration de la chimiothérapie et/ou autre thérapeutique médicale ainsi que le suivi dans le centre référent, avec 5 hôpitaux participants : les CUSL à Bruxelles, le CHWaPi à Tournai, Saint-Michel, Sainte-Elisabeth et Saint-Jean à Bruxelles.

Après un an de collaboration, 40 patientes ont été prises en charge chirurgicalement pour un cancer de l'ovaire au sein de l'UNGO en 2017. 91% des patientes ont pu bénéficier d'une chirurgie complète (R0).

Les résultats de cette première année de collaboration sont satisfaisants et nous avons pu démontrer qu'une centralisation de la chirurgie pour les cancers de l'ovaire était possible en Belgique.

En 2019 l'ESGO a décerné pour 5 ans une accréditation au réseau UNGO et aux CUSL pour la chirurgie des cancers avancés de l'ovaire. Deux centres supplémentaires ont depuis rejoint l'UNGO : CSPO et Roccourt.

Que savons-nous à ce propos ?

- Il a clairement été démontré que le pronostic du cancer de l'ovaire était influencé par la qualité de la chirurgie. Différents critères sont importants avec, comme tout premier, avant même imaginer être accrédité, un nombre minimal de cas par an. En Belgique, la majorité des cancers de l'ovaire sont pris en charge dans des centres qui en opèrent moins de 5/an, vu l'absence de référencement systématique vers des centres experts. Une centralisation de la chirurgie vers des centres de référence, comme déjà évoqué par le KCE dans son rapport sur les cancers féminins, avec un fonctionnement en réseau, nous semble être la solution d'avenir pour la prise en charge de cette pathologie et permet d'améliorer la qualité des soins délivrés à ces patientes, ce que nous démontrons dans cet article.

Que nous apporte cet article ?

- Nous démontrons dans cet article qu'une centralisation de la chirurgie est possible et pourrait permettre rapidement de satisfaire les critères requis par l'ESGO. Nous passons en revue chacun des critères de l'ESGO, notre niveau d'adhésion ainsi que l'organisation pratique de la prise en charge de ces patientes.

What is already known about the topic?

- Multiple studies have already demonstrated that ovarian cancer prognosis is widely dependent on the quality of the performed surgery, with several criteria identified to reflect the quality of such surgery. However, a minimal number of cases proves to be mandatory in order to ensure quality. In Belgium, the vast majority of ovarian cancers are treated in centers where less than five cases of advanced stage ovarian cancer are operated on each year. This is due to the lack of systematic referral of these cases to expert centres. Surgery centralization towards a reference center within a network of collaborating hospitals, as already proposed by the KCE in their report on women cancers, is likely to be a good solution within the Belgian context. In this article, we have demonstrated in that this strategy is, in fact, feasible, enabling care quality improvements.

What does this article bring up for us?

- We have demonstrated that centralizing ovarian cancer surgery is possible. This additionally enabled us to meet sufficient ESGO criteria to quickly apply for accreditation (after one year). Patients' surgical data have been detailed, with our data compared to the ESGO criteria. Likewise, we have described our practical organisation for managing these patients.

INTRODUCTION

La prise en charge des cancers de l'ovaire conjugue deux difficultés qui sont, d'une part leur relative rareté avec quelques 800 cas par an en Belgique selon le Registre Belge du Cancer (1) ; et d'autre part leur mauvais pronostic. La survie à 5 ans des patientes atteintes est de 45% tous stades confondus. Ceci est lié à la difficulté, voire l'impossibilité de dépistage et/ou de diagnostic précoce. La maladie se présente donc le plus fréquemment (80%) aux stades où il existe une carcinomatose péritonéale étendue (FIGO III ou IV). La prise en charge de ces patientes doit combiner une chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie avec le doublet carboplatine – paclitaxel (2). Le moment de la chirurgie, première ou d'intervalle, n'influence pas le pronostic (3). Par contre, il a clairement été démontré que la qualité de cette chirurgie est primordiale dans le pronostic des patientes. Seule une chirurgie complète ou maximale avec des résidus macroscopique nuls, appelée chirurgie cc0 apporte un bénéfice (4).

Dans ce contexte, la société Européenne d'Oncologie Gynécologique (ESGO - *European Society of Gynaecological Oncology*) a présenté lors de son congrès à Nice en 2015 des critères de qualité pour la prise en charge chirurgicale des cancers ovariens aux stades avancés après avoir réalisé une revue de la littérature sur les différents éléments de cette chirurgie modifiant le pronostic des patientes. Ces critères ont été publiés (5).

Il est possible actuellement d'obtenir une accréditation pour les centres qui répondent à ces exigences. Une demande d'accréditation ne peut être sollicitée que si le nombre de patientes prises en charge par le centre est

supérieur à 20/an sur les 3 dernières années. En Belgique, jusqu'en 2019, le seul hôpital accrédité par l'ESGO est l'UZ-Leuven. Depuis 2019, les CUSL et l'UNGO le sont également.

En Belgique, le KCE a déjà remis un rapport avec des recommandations sur la prise en charge des cancers féminins. Ils sont un peu différents de ceux de l'ESGO, mettant l'accent sur la rapidité de la prise en charge, et avec un nombre de *debulking* complet moins important (50%). L'importance du compte rendu opératoire, de la biopsie pré opératoire, etc.... sont très proches de ceux de l'ESGO.

Vu l'absence absolue de référencement et de législation vers une centralisation de la prise en charge de cette pathologie (et ce malgré un rapport de la KCE qui le recommande clairement), la majorité des patientes avec un cancer de l'ovaire en Belgique sont prises en charge dans des centres qui opèrent moins de 5 cas par an et souvent par des chirurgiens ou gynécologues différents. Ceci a un impact négatif en termes de survie sans maladie (DFS) mais surtout de survie globale (OS) (6).

Les recommandations de l'ESGO demandent aussi, comme critère de qualité, que le centre participe à la recherche clinique. En effet, il est clairement montré qu'il existe un bénéfice en terme de DFS et d'OS si les patientes sont prises en charge dans des centres qui peuvent inclure des patients dans des études cliniques (7), ce qui nécessite une certaine infrastructure.

Finalement, la gestion des complications post-opératoires est meilleure dans les centres à plus grand volume. Car, si leur nombre n'est pas moindre, la malchance de décéder d'une complication est diminuée par deux (8).

Afin d'offrir à nos patientes les meilleures chances de guérison et une meilleure prise en charge des éventuelles complications opératoires, une centralisation des chirurgies pour cancer de l'ovaire a été mise en place aux cliniques Saint-Luc avec les hôpitaux partenaires et volontaires.

NAISSANCE DE "UCL NETWORK OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY" (UNGO)

Fin 2016, après plusieurs réunions préliminaires, le réseau a officiellement été mis en place, avec décision commune de réaliser la chirurgie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), afin de bénéficier du plateau technique optimal (spécialistes en chirurgie viscérale, urologues et intensivistes notamment). Afin d'augmenter l'expertise chirurgicale, il a été demandé aux hôpitaux participants,

de désigner leur gynéco-oncologue référent. Celui-ci a été nommé consultant externe aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) afin qu'il puisse prendre en charge ses patientes au sein des CUSL, en collaboration avec un des deux gynéco-oncologue des CUSL : le Pr. Jean-Luc Squifflet ou le Dr. Mathieu Luyckx (cf. organisation pratique infra).

Les Hôpitaux participants sont :

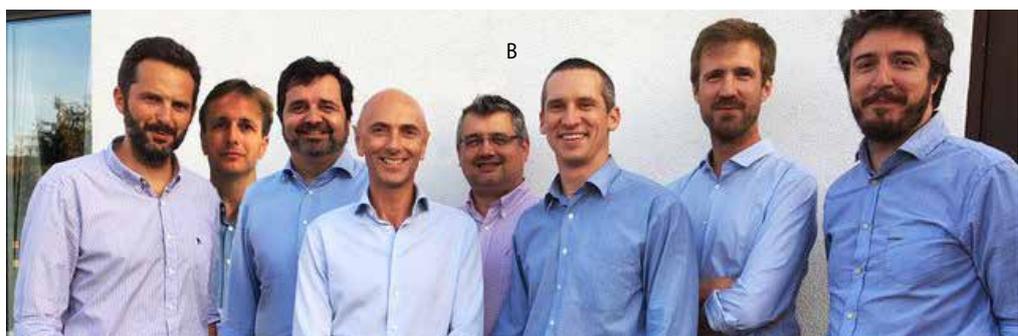
- CHWaPi Tournai – Dr. Mathieu Jouret
- Cliniques Saint-Michel Bruxelles (Groupe Europe) – Dr. Frédéric Grandjean
- Clinique Sainte-Elisabeth Bruxelles (Groupe Europe) – Dr. Marc Waterkeyn
- Cliniques Saint-Jean Bruxelles – Dr. Jean-Paul Van Gossum / Dr. Nathanaël Dubois

Depuis 2019, deux nouveaux centres ont rejoint l'UNGO : Les clinique Saint-Pierre à Ottignies, Dr. Malvaux et Dr. Lousse et le CHC de Roccourt, Dr. Tock.

TABLEAU 1. Critères du KCE prise en charge cancer de l'ovaire

KCE Report 218 Addendum		Rare/complex cancers – concrete proposals		13
<ul style="list-style-type: none"> Quality Indicators for staging laparotomy for invasive ovarian cancer grossly confined to the pelvis (Verleye L et al 2008 Eur J Cancer): 				
Indicators		Mean proportion over a period of 3 years		
Proportion of patients with a suspicious ovarian mass undergoing staging laparotomy within 1 month after decision to treat or documented clinical or patient-related reason for delay		95%		
Proportion of performed staging laparotomies for an ovarian mass suspected to be malignant performed through a vertical incision		95%		
Proportion of performed staging laparotomies in which all of the following procedures are included: total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, cytology of the peritoneal cavity, infracolic omentectomy, random peritoneal biopsies and systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy if medium or high risk features		95%		
Proportion of surgery reports with documented presence or absence of cyst rupture before or during surgery		95%		
Proportion of surgery reports with documented presence or absence of dense adhesions		95%		
Proportion of dense adhesions biopsied				
<ul style="list-style-type: none"> Proposed EORTC–GCG quality Indicators for primary debulking surgery in stage III–IV epithelial ovarian cancer. (Verleye L et al 2008 Eur J Cancer): 				
Indicators		Mean proportion over a period of 3 years		
Proportion of patients with advanced-stage ovarian cancer undergoing debulking laparotomy within 31 days after decision to treat or documented clinical or patient-related reason for delay		95%		
Proportion of patients undergoing debulking surgery with the spread of disease fully assessed for operability at the start of surgery and initial findings documented in the operation notes		95%		
Proportion of debulking operations including a hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and infracolic omentectomy when the surgeon considers optimal debulking feasible		95%		
Proportion of debulking operations for advanced ovarian cancer at the end of which complete cytoreduction, defined as no macroscopic residual disease at the end of the operation, was achieved		50%		
Proportion of debulking operations for which the size and location of residual disease at the end of the operation is documented in the operation notes		95%		

FIGURE 1.



A - LOGO du réseau UNGO : UCL Network of Gynaecological Oncology

B - Membres de l'équipe (de gauche à droite) : Dr Marc Waterkeyn, Dr Frédéric Grandjean, Prof Jean Squifflet, Dr Jean-Paul Van Gossum, Prof Jean-François Baurain (oncologue médical référent au CUSL), Dr Mathieu Jouret, Dr Nathanaël Dubois, Dr Mathieu Luyckx.

ORGANISATION PRATIQUE

Lorsqu'une patiente se présente pour une suspicion de néoplasie ovarienne dans l'un des centres du réseau, un contact est immédiatement pris avec l'équipe des CUSL pour discuter du dossier lors d'une concertation multidisciplinaire oncologique (COM) puis définir la meilleure stratégie diagnostique et thérapeutique.

La mise au point initiale est réalisée dans l'hôpital d'origine: l'imagerie préopératoire, la biologie, le contact avec l'oncologue médical et services annexes (psychologue, assistants sociaux, ...), les éventuels bilans internistiques nécessaires, la laparoscopie diagnostique et le diagnostic anatomopathologique.

Une fois le bilan initial terminé, et pour autant qu'une chirurgie de cytoréduction soit proposée par l'équipe pluridisciplinaire, la patiente rencontre alors un des deux gynéco-oncologues des CUSL en même temps que l'équipe d'anesthésiologie. Si elle accepte le principe de l'intervention aux CUSL, elle pourra encore être orientée vers une chimiothérapie néo-adjuvante (3 cycles de carboplatine et paclitaxel administrés dans le centre

réfèrent si aucun essai clinique n'est approprié, aux CUSL, pour la patiente) si c'est indiqué, auquel cas le gynéco-oncologue réfèrent recontacte l'équipe des CUSL après trois cycles pour rediscuter du dossier.

Ce qui est remarquable au sein de l'UNGO, c'est que l'intervention chirurgicale est réalisée avec le gynéco-oncologue de la patiente et un des deux gynéco-oncologues des CUSL. Vu la longueur de ce type de chirurgie (4-10h) et les très fréquentes difficultés techniques des gestes à réaliser, un travail en binôme est tout à fait indiqué et apporte une plus-value indéniable. Le suivi post-opératoire est assuré par l'équipe des CUSL (service de soins intensifs et service de gynécologie) avec un rapport régulier au gynéco-oncologue réfèrent. Une fois la phase aiguë post-opératoire terminée, la patiente est à nouveau prise en charge dans le centre hospitalier réfèrent pour d'éventuels traitements et le suivi.

RÉSULTATS 2017

RAPPEL CRITÈRE ESGO ET SYSTÈME DE SCORE

QUALITY INDICATORS	TICK IF APPLICABLE (scoring rules)
1. Rate of complete surgical resection	
1.1. Rate of complete surgical resection	> 65 % <input type="checkbox"/> (score: 3) 51-65 % <input type="checkbox"/> (score: 3) ≤ 50 % <input type="checkbox"/> (score: 0)
1.2. Rate of primary debulking surgeries	≥ 50% <input type="checkbox"/> (score: 3) < 50% <input type="checkbox"/> (score: 0)
2. Number of cytoreductive surgeries performed per center and per surgeon per year	
2.1. Number of cytoreductive surgeries performed per center per year	≥ 100 <input type="checkbox"/> (score: 7) 50-99 <input type="checkbox"/> (score: 4) 20-49 <input type="checkbox"/> (score: 1)
2.2. Surgeries supervised or performed by surgeons operating at least 20 patients a year	≥ 95% <input type="checkbox"/> (score: 5) < 95% <input type="checkbox"/> (score: 0)
3. Surgery performed by a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynaecological cancers management	≥ 90% <input type="checkbox"/> (score: 3) < 90% <input type="checkbox"/> (score: 0)
4. Center participating in clinical trials in gynecologic oncology	yes <input type="checkbox"/> (score: 3) no <input type="checkbox"/> (score: 0)
5. Treatment planned and reviewed at a multidisciplinary team meeting	≥ 95% <input type="checkbox"/> (score: 2) < 95% <input type="checkbox"/> (score: 0)
6. Required preoperative workup	≥ 95% <input type="checkbox"/> (score: 1) < 95% <input type="checkbox"/> (score: 0)
7. Pre-, intra-, and post-operative management	yes <input type="checkbox"/> (score: 1) no <input type="checkbox"/> (score: 0)
8. Minimum required elements in operative reports	≥ 90% <input type="checkbox"/> (score: 3) < 90% <input type="checkbox"/> (score: 0)
9. Minimum required elements in pathology reports	≥ 90% <input type="checkbox"/> (score: 1) < 90% <input type="checkbox"/> (score: 0)
10. Existence of a structured prospective reporting of postoperative complications	All complications are prospectively recorded <input type="checkbox"/> (score: 3) There is no prospective complication database but selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences <input type="checkbox"/> (score: 1) Other situations <input type="checkbox"/> (score: 0)

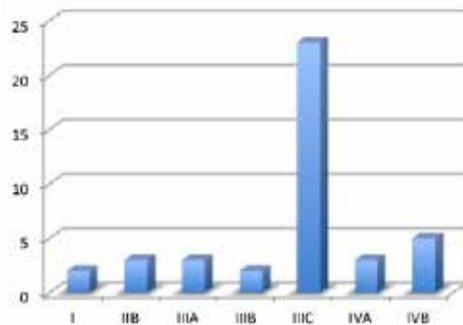
Pour être accrédité, il faut un score >32 (mais on ne peut soumettre et espérer une accréditation qu'à partir de 20/ans de moyenne sur les 3 dernière années)

NOMBRE DE PATIENTES

- Recommandation ESGO : > 24 patientes/an stade III-IV, > 10/chirurgien

Quarante patientes ont été prises en charge chirurgicalement pour néoplasie ovarienne en 2017 dans le réseau UNGO. Trente-quatre patientes de stade III-IV, ont été prises en charge. À noter que 5 sont des récidives et 1 est une tumeur Borderline de l'ovaire de stade IVb.

FIGURE 2. Graphique montrant la répartition des patientes prises en charge par l'UNGO en 2017 selon le stade FIGO.

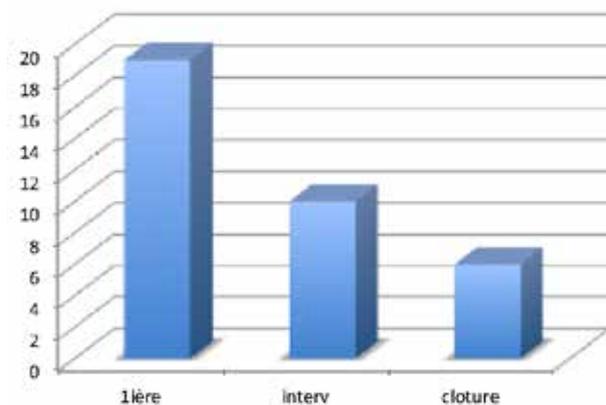


CHIRURGIE PREMIÈRE

- Recommandation ESGO : > 50% (et au minimum 12/an)

Nous avons réalisé 54% de chirurgie première dans les stade III-IV, nous avons donc atteint l'objectif fixé par l'ESGO.

FIGURE 3. Graphique montrant la répartition des patientes selon le moment de la chirurgie ; 54% ont été prises en charge en chirurgie première.



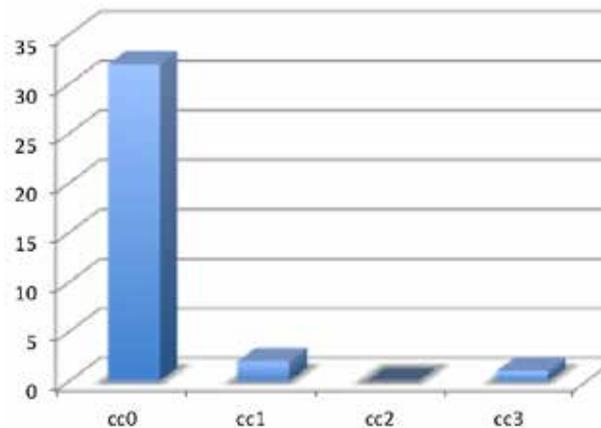
CYTORÉDUCTION COMPLÈTE (CCO)

- Recommandation ESGO > 65%

Une cytoréduction complète a été obtenue chez 91,4% des patientes, nettement au-dessus de la norme demandée par l'ESGO. Comme décrit dans la littérature, la chimiothérapie néo-adjuvante nous permet d'obtenir des meilleurs taux de cytoréduction complète. La seule

patiente CC3 est une patiente réfractaire malgré 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante.

FIGURE 4. Graphique montrant la répartition des patientes selon le résidu de maladie laissé en place en fin de chirurgie. (Pour les patientes classées CC1, il s'agit de situations de miliaire carcinomateuse où toutes les lésions ont été vaporisées électivement mais où l'honnêteté chirurgicale nous impose de postuler que dans de telles situations, une maladie millimétrique résiduelle est plus que probable).

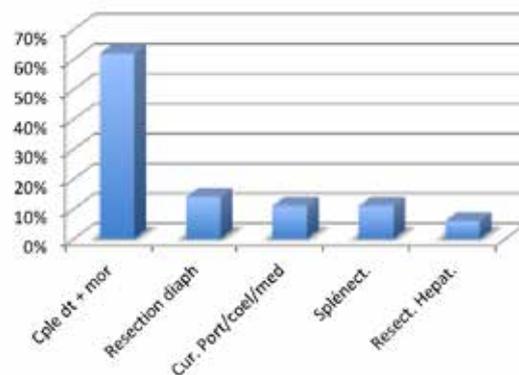


Données opératoires

- Temps opératoire moyen : 275 min (55-520)
- Sugarbaker moyen (*Peritoneal Carcinomatosis index*) : 11 (0-33)
- Pertes sanguines moyennes : 500 ml

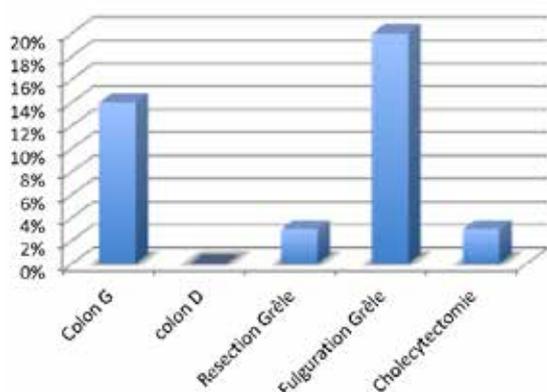
La prise en charge chirurgicale standard comprend une hystérectomie radicale totale + peritonectomie pelvienne, omentectomie sous gastrique, curages pelviens et lombo-aortiques (de moins en moins pratiqué dans les stades avancés suite aux résultats de l'étude «LION» (9).

FIGURE 5. Gestes effectués hors standard. Graphique montrant le pourcentage de cas où les différents gestes "hors standard" ont été réalisés.



- Cple droite + mor = Péritonectomie de la coupole droite + péritonectomie espace de Morrison
- Resection diaph= résection de toute l'épaisseur du diaphragme
- Cur Port/coel/mediastin = curage porte - coeliaque - médiastin
- Splénect. = Splénectomie
- Resect. Hepat. = résection partielle du Foie

FIGURE 6. Gestes digestifs réalisés. Graphique montrant le pourcentage de cas où différents gestes digestifs ont été nécessaires.



Colon G : chirurgie de résection de la charnière recto-sigmoïdienne

Colon D : Geste de résection partielle ou complète du colon droit ou de l'angle Iléo-caecal

Résection Grêle : résection d'un segment d'intestin grêle

Fulguration grêle : Electro destruction des implants de carcinomateuse sur le grêle et le mésentère

Cholecystectomie : exérèse de la vésicule biliaire.

COMPLICATIONS

- Recommandation ESGO : enregistrement prospectif de toutes les complications

Toutes les patientes sont encodées prospectivement dans une base de données d'enregistrement mais aussi de surveillance des complications et de suivi de survie.

Données post opératoires

- Transfert Unité de soins intensif (USI) : 73%
- Durée moyenne USI : 1,5 jours
- Durée moyenne Hospitalisation : 10,8 jours
- Complications : 24 (64%)

Pas de complications (Dindo-Clavien = 0) (10)

6 (17%) Dindo-Calvien 1

3 (9%) Dindo Clavien 2

2 (6%) Dindo Calvien 3

Types de complications retrouvées

- Péritonite Fécale 1
- Septicémie staph doré 1
- Infection urinaire 3
- Anémie transfusée (hors bloc opératoire) 1
- Epanchement pleural symptomatique 1 (ponction)
- Chylorrhée 2
- Lymphorrhée 1

ÉTUDE CLINIQUE

Dans les cancers de l'ovaire, plus de 5 études de phases 3 sont ouvertes actuellement dont 2 projets académiques de recherche fondamentale.

En tant que membre du BGOG (*Belgian Gynaecological Oncology Group*), les CUSL ont accès à bon nombre d'études en cours.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nous observons le bilan d'une année de centralisation de la chirurgie pour cancer de l'ovaire en suivant les recommandations européennes. En 1 an, nous avons répondu aux exigences demandées pour l'accréditation de l'ESGO. Très justement, l'ESGO requiert une période d'évaluation de 3 ans. Nous avons obtenu cette reconnaissance pour notre centre début 2019 (activité 2016-2017-2018). Au final, cela permet de garantir des soins de qualités à nos patientes et de les améliorer tous les jours, ce qui est le but de ce genre d'effort de centralisation et d'organisation en réseau. Les retours des patientes sont excellents, elles se sentent à la fois bien prises en charge sans perdre le contact avec l'équipe qu'elles avaient choisies initialement. Une centralisation de la chirurgie du cancer de l'ovaire est donc possible. L'ESGO a montré que cela améliore la qualité de la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et donc le pronostic de ces patientes.



RÉFÉRENCES

1. Akunne HC, de Costa BR, Jacobson AE, *et al.* [3H] cocaine labels a binding site associated with the serotonin transporter in guinea pig brain: allosteric modulation by paroxetine. *Neurochem Res.* 1992;17(12):1275-1283.
2. International Collaborative Ovarian Neoplasm G. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9332):505-515.
3. Vergote I, Trope CG, Amant F, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
4. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, *et al.* Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIc to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(8):1337-1343.
5. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, *et al.* European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(7):1354-1363.
6. Seror J, Guillot E, Genin AS, *et al.* [Effectiveness of "threshold" in the management of ovarian cancer: A review of the literature]. *Bull Cancer.* 2016;103(6):513-523.
7. Rochon J, du Bois A. Clinical research in epithelial ovarian cancer and patients' outcome. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 7:vii16-vii19.
8. Wright JD, Herzog TJ, Siddiq Z, *et al.* Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3976-3982.
9. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, *et al.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-566.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.

AFFILIATIONS

1. Service de Gynécologie et Andrologie - Institut Roi Albert II - Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain. Bruxelles "UNGO"
2. Service de Gynécologie-Obstétrique -CHWaPi - Tournai
3. Service de Gynécologie-Obstétrique - Cliniques St-Michel - Bruxelles
4. Service de Gynécologie-Obstétrique - Cliniques Ste-Elisabeth - Bruxelles
5. Service de Gynécologie-Obstétrique - Clinique St-Jean - Bruxelles
6. TILS group, Laboratory Prof van der Bruggen - de Duve Institute. Université catholique de Louvain.
7. Service d'Oncologie Médicale - Institut Roi Albert II - Cliniques universitaire Saint-Luc, Université catholique de Louvain. Bruxelles
8. IREC - Institut de recherche Clinique - Université catholique de Louvain.

CORRESPONDANCE

Dr. MATHIEU LUYCKX

Université catholique de Louvain. Bruxelles "UNGO"
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Gynécologie et Andrologie - Institut Roi Albert II
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

35 recommandations pour accompagner la fin de vie au Grand Hôpital de Charleroi

Emmanuelle Claes (1), Vanessa Baio (2), Yannick Courtin (3)

35 recommendations for end-of-life support at the Grand Hôpital de Charleroi

Caregivers in charge of end-of-life patients are often helpless and experience difficulty when their patients do approach death. Heavy emotions manifest and several questions come up. This is a common observation. Most naturally, this emphasizes the necessity of a project involving caregivers' knowledge of death outside palliative care. Such a project was built over 3 years of meetings, consultations with eight teams of caregivers, questions, seminar sessions and presentations, transcripts, proofreading, in addition to numerous corrections. The outcome is a set of 35 recommendations stemming from the «practical wisdom» of caregivers. This document bears witness to a process of care within this field, a process which designates a movement, bringing one towards the other in order to meet him on his own path [6].

This approach brought together caregivers from eight disciplines around the same questioning in order to broaden and ameliorate their own skills, while sharing them with the different stakeholders working on the quality of care within an institution.

This project is now evolving and primarily designed to encourage consultation and implementation of the recommendations, while further seeking for partnerships in this field.

KEY WORDS

Recommendations, end-of-life, interdisciplinarity, care, hospital, end-of-life support, patients, caregivers, relatives

Souvent, des soignants se trouvent désarmés ou en difficulté à l'approche de la mort. Face au patient en fin de vie naissent beaucoup d'émotions et d'interrogations.

La nécessité d'un projet faisant appel aux connaissances des soignants sur la mort hors des soins palliatifs, émerge. Il se construit au fil de trois années de rencontres, de concertation avec 8 équipes de soignants, de questionnements, de présentations de séminaires, de transcriptions, de relectures et de corrections. Il aboutit à la proposition de 35 recommandations issues de la «sagesse pratique» des soignants. Il témoigne d'une démarche en soin sur le terrain, celle qui désigne un mouvement, celle qui porte vers l'autre pour aller à sa rencontre sur le chemin qui est le sien (6).

Cette démarche a permis de rassembler 8 disciplines autour d'un même questionnement pour élargir et parfaire leurs compétences propres et les partager avec les différents acteurs œuvrant à la qualité des soins au sein d'une institution.

Actuellement, la troisième phase est en cours afin de rendre ces recommandations concrètes sur le terrain.

CONTEXTE

Notre hôpital compte 1154 lits. Par an, 1200 personnes décèdent dans toutes les unités de soins, sans distinction. Une question revient souvent parmi les soignants « Que dire, que faire, face à un patient en fin de vie ? ».

Ce qui nous amène à une réflexion qui implique la singularité de l'individu et ses questionnements. Nous nous sommes intéressés aux questions que se posent les soignants et avons interrogé les équipes dans leurs pratiques.

Pour y répondre, nous avons invité 8 secteurs de soins à réfléchir à 6 questions concrètes¹ qui se posent à eux quotidiennement. Les équipes des soins intensifs, de gériatrie, du pôle mère-enfant, de géronto-psychiatrie, de chirurgie, de médecine-dialyse, d'onco-hématologie et de psychiatrie sont parties de leur expérience pour partager avec les soignants et autres prestataires de notre institution les ressources mises au service du patient en fin de vie et de son entourage. Elles ont aussi abordé la manière dont elles ont transcendé les difficultés spécifiques dans cette pratique.

Les directions médicale et infirmière ont dès le début soutenu cette démarche.

1 Tableau en annexe

TABLEAU 1.

<p>Soins Intensifs Accompagner le patient en fin de vie et sa famille en soins intensifs : un défi ? Réflexions à partir de notre expérience</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ajouter 4 ampoules de morphine dans la perfusion d'un patient en détresse respiratoire, est-ce de l'euthanasie ? 2. Peut-on accéder à la demande d'une famille qui souhaite qu'on abrège les souffrances du patient ? 3. Un patient qui gaspe souffre-t-il ? 4. Que peut-on dire d'un patient qui demande s'il va mourir ? 5. A quoi sert le projet thérapeutique ? 6. Un patient a-t-il le droit de mourir en étant conscient ?
<p>Psychiatrie La mort : une prédiction certaine mais sans savoir</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. B-A BA d'un centre de santé mentale 2. Comment faire face au traumatisme annoncé ? 3. Imbrication des plaintes physiques et psychologiques 4. Que répondre à une demande d'euthanasie d'un patient déprimé ? 5. Marguerite vit dorénavant dans une maison de repos : vignette clinique 6. Interaction soignant-soigné dans le cas d'une affection à pronostic incertain
<p>Oncologie Quand la mort survient et vient rompre le lien créé au fil de la maladie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comment maintenez-vous la distance nécessaire avec le patient tout en gardant le lien professionnel ? 2. Doit-on tout dire au patient? 3. Quelles ressources utilisez-vous lorsqu'un patient souffre physiquement ou moralement? 4. Comment faire face au décès et gérer l'après? 5. Est-ce qu'un protocole de détresse est un outil rassurant? Comment l'utilisez-vous? 6. Que faites-vous d'une demande d'euthanasie dans votre service?
<p>Néonatalogie Quand le crépuscule survient à l'aube</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le projet thérapeutique : qui ? Comment ? Pourquoi ? 2. La communication avec les parents : comment l'améliorer ? 3. Le confort : échelle ? Protocoles ? 4. Une culture, une religion différente : comment accompagner ? 5. Après le décès, comment poursuivre notre travail et aider les familles dans leur deuil ? 6. Et les soignants ? Comment les accompagner et les soutenir ?
<p>Géronto-psychiatrie Quand la démence s'essouffle ... Les maux des uns, les mots des autres ... au risque d'une confiance réciproque</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. B.A.B.A de la psychogériatrie 2. En voir de toutes les couleurs : le deuil blanc 3. Mourir en psychogériatrie.... D'accord mais de mort lente 4. L'entourage... l'entoure rage 5. L'éthique du soignant – les tics des soignants. 6. Tout ce que vous aurez envie de retenir sans oser l'avouer
<p>Gériatrie Fin de vie dans le grand âge, interrogations sur nos pratiques</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comment donner une information alarmante sur la possibilité d'une mort imminente ? 2. Comment gérer les divergences de vue dans l'équipe soignante autour d'une fin de vie 3. comment faire entendre une voix discordante par rapport à l'opinion majoritaire ? 4. Quelle gestion de stress et de l'agressivité des familles perdant un parent ? 5. Quelles informations souhaiteriez-vous avoir pour mieux gérer une situation de fin de vie ? 6. Pourriez-vous proposer la liste et l'ordre des symptômes prioritaires à soigner en fin de vie ?
<p>Médecine interne Dialyse Partage d'expériences, de réflexions et d'outils de soignants au sein d'un service de médecine et de dialyse</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vous en avez parlé à mon médecin traitant ? 2. Peut-on encore mourir à la maison ? 3. Un projet thérapeutique : utile ou futile ? 4. Quand et pourquoi faire appel à l'équipe mobile de soins palliatifs ? 5. « De la morphine ? Mais vous voulez vraiment me tuer ? » 6. Que dire à un patient en fin de vie et à ses proches ?
<p>Chirurgie C'est (souvent) une belle journée pour sauver des vies</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comment trouver le temps d'effectuer un accompagnement / une démarche de décès dans le service ? 2. Peut-on avoir des outils de communication ? 3. Qu'attend-on des soins palliatifs quand la situation est inévitable ? 4. Comment répondre à la famille qui dit : « Sauvez Maman sans qu'elle ne souffre » ? 5. Comment améliorer notre communication sur les patients en fin de vie au sein des équipes ? 6. Comment éviter l'évitement ?

Les questions identifiées ont alimenté la discussion avec les participants lors des 8 séminaires qui ont eu lieu de janvier à octobre 2017. Bien qu'issus de l'univers spécifique à chaque unité, ces questions rejoignent des préoccupations communes à tous les soignants.

Ces séminaires ont permis d'aider les soignants de tout l'hôpital - quel que soit leur ancienneté – à apprivoiser la fin de vie et la mort d'un patient, à acquérir des compétences professionnelles et à développer une cohérence entre le discours et les attitudes tant auprès du patient que de ses proches.

En vue de poursuivre la réflexion et de valider les interrogations des équipes, des recommandations ont été élaborées à partir de leurs questions et de leurs pistes de réponses proposées.

Le fondement de ces recommandations repose sur une approche pluridisciplinaire, notamment grâce aux apports du vécu et des expériences des équipes de soins. Le « prendre soin » est lié au contexte, aux situations, à l'histoire d'une équipe et sa discipline.

Les 35 recommandations sont le résultat d'un cheminement de trois années de recherche, construit à partir d'un regard posé sur les équipes de soins, un travail collectif, un partage du vécu, un recueil des outils et des pratiques issues du discours et des réflexions des soignants. En observant le travail pluridisciplinaire des équipes soignantes, nous pouvons dire qu'il n'existe pas une seule façon d'aborder la fin de vie mais plusieurs. Le cheminement avec les équipes de soins et l'écriture des recommandations ont permis de rendre visible ce qui restait dans l'ombre et, ainsi, de faire éclore une sagesse pratique.

Nous souhaitons que ce message issu du terrain contribue à l'évolution des pratiques. Elles ont été pensées à partir des différents protagonistes : le patient, son entourage et les soignants. Nous avons choisi de nous adresser aux soignants en particulier car c'est à nous d'améliorer nos compétences, d'affiner notre regard pour accompagner au mieux les personnes en fin de vie.

Actuellement, ces recommandations sont éditées sur l'intranet de l'hôpital dans un onglet spécifique permettant à toutes les disciplines de les consulter librement et facilement. Nous pensons les réactiver dans le temps à travers des présentations créatives et un suivi via l'équipe mobile de soins palliatifs, pour qu'elles restent vivantes dans le chef des soignants. Nous communiquons vers les médecins référents à chaque étape de diffusion. Nous déployons d'autres projets pour poursuivre cette diffusion et sensibiliser un maximum d'intervenants. Nous collaborons également avec tout projet au sein du GHdC qui aborde les questions de fin de vie.

I. ACCOMPAGNER LES SOIGNANTS

Nous reprenons ici la définition du « soignant » proposée par le courant « Humanitude » (1) :

« Etre soignant, ce n'est pas soigner, mais prendre soin d'une personne unique. Le malade se soigne lui-même, avec notre aide ... c'est lui qui se « répare ».

La prothèse que le chirurgien pose ne sert à rien si la calcification ne se fait pas, la perfusion non plus si le sang ne circule pas. Cette notion est souvent à rappeler et doit nous inciter à plus de modestie dans l'exercice de notre métier. Cette humilité est sans doute la seule façon de permettre au patient de garder son pouvoir, nécessaire à l'énergie de sa guérison.

Nous devons être capables d'empathie pour nous en rapprocher et non de pitié ».

Sous le terme soignant, nous regroupons diverses professions : médecin, infirmière, aide-soignante, psychologue, kinésithérapeutes, diététicienne, assistante sociale, ...

ÉCHANGER EN ÉQUIPE

Chaque métier a un angle de vision différent. Le travail en équipe pluridisciplinaire permet d'avoir un regard plus global prenant en compte la complexité de chaque métier.

1. [Mettre en place ou maintenir des staffs pluridisciplinaires](#)

- Collaborer avec les différents intervenants, médicaux, infirmiers, paramédicaux et reconnaître leurs compétences.
- Faire le point de manière régulière sur la situation du patient.
- Apprendre à questionner le sens de certains soins/traitements en équipe, en s'appuyant sur les compétences de chacun.

2. [Éviter l'identification au patient](#)

Éviter l'identification au patient : celle-ci permet d'entrer en communication avec lui. Elle devient délétère quand elle empêche de saisir la distance entre l'autre (le malade) et soi (le soignant). Une stratégie à adopter serait dans un compromis délicat entre proximité et distanciation.

- Garder la juste distance, sortir de la toute-puissance.
- Éviter les amalgames entre les différents patients rencontrés au cours de sa carrière.

3. [Garantir la qualité des transmissions entre les équipes](#)

- Soigner sa communication en se demandant : « Que dirais-je si le patient était dans la pièce ? ».

4. [Utiliser le cahier de liaison dans le cadre de l'interface hôpital-domicile](#)

- Garder le lien entre les différents intervenants qui s'occupent d'un patient.
- Assurer une fin de vie confortable au patient lors de son retour à domicile.

5. [Envisager des débriefings](#)

- Permettre à chacun d'exprimer son point de vue sans jugement.
- Libérer la parole de chaque intervenant. Entendre les opinions des autres permet de mieux valider leurs avis.

6. [Informier le patient dans un cadre adapté](#)

- Choisir le lieu et le moment adéquats : ne pas informer le patient dans un couloir.
- Veiller à sa posture et au choix des mots.
- Communiquer en toute transparence et authenticité.

7. [Faire appel à l'Équipe Mobile de Soins palliatifs \(EMSP\)](#)

Réfléchir ensemble à la demande et à ce qui est à mettre en place, l'EMSP passe d'office une fois par semaine sur les différents sites et est callable.

AMÉLIORER SES COMPÉTENCES

8. [Autoriser une certaine créativité dans les soins](#)

- Adapter les soins à la singularité de la personne et à sa situation.
- Être créatif selon ses compétences propres.

9. [Veiller à la formation continue](#)

- Parfaire ses connaissances (spécifiques à chaque soignant) en fonction de ses besoins.
- Envisager également la formation continue à travers l'échange de compétences entre pairs.
- Former l'équipe afin de préciser les choix thérapeutiques avec discernement, en évitant l'identification au patient.
- Connaître et utiliser les protocoles disponibles dans les services (ex. : douleur, sédation, ...).
- Se former aux soins de confort.
- Se former à l'éthique.

UTILISER LES ANTALGIQUES DE MANIÈRE ADAPTÉE

En parallèle au traitement antalgique, assurer le confort par un nursing soigné, une présence attentive, une disponibilité.

10. [Démystifier l'usage des morphiniques](#)

- Rappeler que c'est l'intention qui valide l'action (tant que l'action reste liée au confort, elle est légalement et éthiquement acceptable).
- Connaître et utiliser les échelles de la douleur

11. [Promouvoir l'utilisation des différents antalgiques](#)

- Connaître les pratiques d'administration des antalgiques.

- Faire adapter le traitement antalgique si nécessaire.

ÉVITER L'ÉVITEMENT

Il est très tentant d'éviter les situations qui nous mettent mal à l'aise, les situations complexes. Pour y parvenir voici quelques pistes

12. [Être présent à ce qui est en train de se passer ici et maintenant](#)

13. [Être disponible](#)

14. [Prendre le temps d'expliquer tout en gardant le patient au centre](#)

15. [Veiller à une cohérence entre le discours et les attitudes](#)

16. [Nommer au sein de l'équipe des personnes de référence pour les situations palliatives \(parrainage au sein de l'équipe\)](#)

17. [Avoir conscience de ses limites](#)

18. [Différencier évitement et conditions de travail \(réalité professionnelle de surcharge, ...\)](#)

II. ACCOMPAGNER LES PATIENTS

En référence à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient (2), le patient est défini comme « la personne physique à qui des soins de santé sont dispensés, à sa demande ou non ».

Au-delà de cette définition, il est important de tenir compte de différents aspects pour accompagner au mieux le patient. Celui-ci est avant tout un sujet de soin singulier pour lequel la temporalité de la maladie actuelle s'inscrit dans le contexte de toute une histoire de vie. Par son histoire et sa personnalité, le patient a sa propre manière d'interagir avec sa maladie et le monde médical.

Le patient est donc une personne qui vit un moment de fragilité avec une temporalité particulière.

19. [Élaborer et discuter un projet thérapeutique](#)

Le projet thérapeutique permet de répondre, en équipe et en restant à l'écoute du patient, à la question « Que faire pour bien faire ? ». Il permet de se poser dans des situations où il est difficile d'y voir clair. Il est essentiel de le déterminer **ensemble** : soignants et patient. Il est utile de contacter également le médecin traitant pour le remettre dans le contexte des soins déjà reçus.

Le projet thérapeutique reflète les souhaits de fin de vie du patient.

Il permet d'éviter les traitements dépourvus de sens. Il améliore la cohérence de la prise en charge et de la communication au sein de l'équipe et de la famille.

De plus, le SPF Santé Publique a édité un document pour compléter correctement les déclarations anticipées de fin de vie, les sujets abordés peuvent aussi faire partie du projet thérapeutique ou du moins ouvrir le dialogue avec le patient (4) :

- la déclaration anticipée négative (pas d'acharnement) ;
- la déclaration anticipée relative à l'euthanasie ;
- la déclaration relative aux obsèques ;
- la déclaration relative au don d'organes ;
- le legs de son corps à la science.
- Rédiger le projet thérapeutique en concertation avec le patient (ou son mandataire) et l'équipe de soin et le médecin traitant.
- Transmettre le projet thérapeutique à l'équipe soignante et aux équipes de soins transversales.
- Encoder le projet thérapeutique dans le dossier patient intégré
- Dater et signer le projet thérapeutique par le médecin titulaire du patient.

20. [Mettre à jour régulièrement le document](#)

Au minimum une fois par semaine ou dans la singularité de l'évolution du patient.

21. [Dater et signer le document à chaque mise à jour](#)

- Le projet thérapeutique fait partie intégrante du dossier patient.
- Les anciens doivent être archivés.

22. [Mettre le patient au centre des préoccupations des soignants](#)

« Chaque patient reçoit au vu de ses besoins les meilleurs soins possibles en fonction des connaissances médicales et de la technologie disponible. Les prestations sont dispensées dans le respect de la dignité humaine et de l'autonomie du patient, sans la moindre discrimination (ex : classe sociale, orientation sexuelle et conviction philosophique ou religieuse). Les soins visent à prévenir, traiter et soulager la douleur physique et psychique, font partie intégrante du traitement du patient ».

23. [Mettre le patient au centre des concertations](#)

Savoir ce que souhaite le patient. En cas d'incapacité du patient à donner son point de vue se référer à son représentant (2) et/ou son aidant proche (5) et/ou la personne de confiance

24. [Obtenir le consentement du patient](#)

Expliquer les tenants et aboutissants des propositions faites au niveau médical et nursing (3) et le noter dans le dossier du patient.

25. [« Prendre soin » du patient](#)

- Annoncer les soins aux patients et à leurs proches (changer une perfusion, mise en place antidouleur...).
- Adapter les traitements de confort.
- Limiter les gestes douloureux.
- Démystifier la morphine.
- Adapter les soins et l'environnement.
- Favoriser l'environnement affectif.

III. ACCOMPAGNER LES PROCHES

Les proches sont « l'ensemble des personnes significatives pour un patient, au-delà des liens de sang ».

TENIR COMPTE DES PROCHES DU PATIENT

26. [Accompagner malgré l'agressivité](#)

L'agressivité cache souvent beaucoup de souffrance et de culpabilité.

27. [Être capable de répondre sur le plan relationnel](#)

À la question « Combien de temps ça va encore durer ? », répondre en tenant compte de notre méconnaissance du mystère de la fin de vie. Oser dire « je ne sais pas » et assurer les proches de notre préoccupation du confort du patient jusqu'au bout.

28. [Rester disponible pour les proches après le décès du patient](#)

Pour les aider à faire leur deuil, ils peuvent avoir besoin de rencontrer l'équipe, de participer au groupe deuil du GHdC, de rencontrer un psychologue...

RECONNAITRE LA PLACE DE L'ENTOURAGE

29. [Rappeler à l'entourage que le patient est au centre de la prise en charge et que tous les soins seront faits pour assurer son confort](#)

30. [Reconnaître qu'une situation de fin de vie qui se prolonge peut-être source de souffrances pour l'entourage](#)

Cette temporalité questionne souvent le sens et la valeur de la vie dans ces souffrances qui perdurent.

31. Garder à l'esprit que l'entourage confie son proche aux soignants

Notions de « confiance partagée » et de « respect de la parole de chacun » dans l'accompagnement.

32. Valoriser la connaissance qu'a l'entourage du patient et de sa singularité

Des documents sur le sujet ont été édités par l'association « Aidants Proches » (5).

33. Reconnaître l'investissement des proches auprès du patient, le valoriser

Être à l'écoute de la situation et du vécu de l'entourage, pour lui permettre d'accompagner au mieux le patient.

34. Aider les proches à faire la différence entre leur bien-être et celui du patient

Rencontrer l'entourage dans sa propre souffrance, en tenant compte du fait que sa temporalité est différente de celles du patient et du soignant.

35. Accepter la différence

Ne pas poser de jugement, expliquer et réexpliquer les informations en toute transparence.

ENVOI

Chacune de ces 35 recommandations est à décliner, préciser avec créativité. Ce travail va aussi se déployer à l'avenir avec d'autres intervenants pour inscrire cette démarche au chevet du patient en fin de vie. Il serait bon d'élargir aussi la réflexion sur la démythification de l'usage de tous les sédatifs au moment du choix thérapeutique dans cette temporalité du prendre soin.

Notre souhait est que ces recommandations continuent à rencontrer l'intérêt des directions médicale et infirmière pour donner une place au mourir dans l'hôpital quelle que soit l'unité de soin.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr P. Betomvuko, Dr D. Brandt, Dr A. Charon, Dr L. Gillard, Dr F. Hubert, Dr S. Koch, Dr A. Peeters, Dr L. Sinapi et leurs équipes respectives pour leur implication dans ce projet et leur générosité dans le partage de leur expérience de terrain.

RÉFÉRENCES

1. Gineste Y, Pellissier J, *Humanitude : Comprendre la vieillesse, prendre soin des Hommes vieux*, Armand Colin, Malakoff, 2007
2. Loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients, chapitre 3 article 5. (consulté en juin 2018) Disponible à l'adresse : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_
3. Loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients, chapitre 3 article 8 (consulté en juin 2018) Disponible à l'adresse : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_
4. Les déclarations anticipées correctes. (consulté en juin 2018) disponible à l'adresse : http://wemmel.center/data/VZP_-_Brel_Franstalig.pdf
5. Loi du 12 mai 2014 relative à la reconnaissance de l'aidant proche.
6. Hesbeen Walter, *Prendre soin à l'hôpital : Inscrire le soin infirmier dans une perspective soignante*, Masson, Paris, 1997
7. Rogers C.R., La tendance actualisante par rapport aux « motifs » et à la conscience, *Approche Centrée sur la Personne pratique et recherche* 2011/1 ; 13 : 65-89
8. Rogers C.R., *Le développement de la personne*, Dunod, Paris, 1970 2^{ème} édition
9. Bozarth JD, « Faire » et « Être » : Confusions dans l'Approche centrée sur la personne, *Approche Centrée sur la Personne pratique et recherche* 2010/2 ; 12 : 5-17
10. Campanole F et Dessus P, *Projets et pédagogie de projet*, 2009, Ed IUFM Grenoble
11. Gendlin ET, Ce qui est primordial, c'est la présence humaine, *Approche Centrée sur la Personne Pratique et recherche*, 2007 ; 6 (2) : 32-33.
12. Bolly C., Vanhalewyn M., *Aux sources de l'instant : manuel de soins palliatifs*, Ed Werich, 2002
13. Van Laethem J-L, Maréchal R, *Guide belge du patient : Comprendre et Traiter le cancer colorectal*, Vivio, Bruxelles, 2009
14. Fauré C, Alix S, *Accompagner un proche en fin de vie : savoir l'écouter, le comprendre et communiquer avec les médecins*. Albin Michel, Paris, 2016
15. Laure F., *Le guide des techniques d'animation*, Dunod, Paris, 2004
16. Zerwekh, J.V. Être infirmier en soins palliatifs : accompagner le patient en fin de vie et sa famille. De Boeck, Bruxelles, 2010
17. Soum-Pouyalet F., Dilhuydy J-M, Hubert A., Kantor G., *Soignant contaminé et malade imaginé : étude anthropologique de la construction de l'individualité en radiothérapie*. Bulletin du Cancer, vol. 92, no 7-8, juillet-août 2005, pp. 741-745. John Libbey Eurote

AFFILIATIONS

Grand Hôpital de Charleroi, B-6060 Gilly

1. Directrice Adjointe Département Infirmier et des Soins, emmanuelle.claes@ghdc.be
2. Psychologue en soins palliatifs, vanessa.baio@ghdc.be
3. Infirmier en chef équipe mobile de soins palliatifs, yannick.courtin@ghdc.be

CORRESPONDANCE

Mme EMMANUELLE CLAES

Grand Hôpital de Charleroi
Directrice Adjointe Département Infirmier et des Soins
rue Marguerite Depasse 6
B-6060 Gilly
071/ 10 52 22
emmanuelle.claes@ghdc.be

Les facteurs prédictifs de la macroangiopathie chez le diabétique de type 2

Imen Sebai, Ibtissem Oueslati, Nadia Khessairi, Meriem Yazidi, Emna Talbi, Fatma Chaker Mélika Chihaoui

Predictive factors of macroangiopathy in type 2 diabetic patients

Cardiovascular complications are the first cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. The aim of our study was to determine the risk factors related to diabetic macroangiopathy. To meet this purpose, we conducted a cross-sectional study among 71 patients with type 2 diabetes mellitus. Patients were divided into two groups according to presence or absence of macroangiopathy. The examination included full medical histories, somatic examination and laboratory tests, in particular brain natriuretic peptide (BNP) measurements. The univariate analysis showed a significant association between macroangiopathy and male gender ($p = 0.029$), HbA1c $> 9.5\%$ ($p = 0.008$), a cumulative number of cardiovascular risk factors > 5 ($p < 10^{-3}$), hypertension, presence of microangiopathy ($p < 10^{-3}$) and BNP plasmatic level > 24 pg/mL ($p=0.007$). In multivariate analysis, predictor factors were a cumulative cardiovascular risk factors > 5 (OR=13.9 [95%CI:1.4 -137.6], $p = 0.024$), presence of microangiopathy (OR=22 [95%CI: 2.2 - 215.4], $p = 0.008$) and HbA1c $> 9.5\%$ (OR = 36.6 [95%CI:2.6 - 505]; $p = 0.007$). Thus, cardiovascular diseases were the consequence of the entanglement of traditional risk factors with the involvement of chronic hyperglycemia.

KEY WORDS

Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, risk factors, HbA1c, hypertension

Les complications cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez le diabétique de type 2. L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs de risque liés à la macroangiopathie diabétique. Pour répondre à notre objectif, nous avons mené une étude transversale auprès de 71 diabétiques. Les patients ont été répartis en deux groupes selon la présence ou l'absence de macroangiopathie. Ils ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux, d'un examen somatique complet et d'un bilan biologique incluant notamment le dosage du peptide natriurétique de type B (BNP). En analyse univariée, les facteurs associés à la macroangiopathie étaient le genre masculin ($p=0,029$), l'HbA1c $>9,5\%$ ($p= 0,008$), un nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaires > 5 ($p<10^{-3}$), l'HTA, la présence de microangiopathie ($p<10^{-3}$) et le taux de BNP > 24 pg/mL ($p=0,007$). En multivariée, les facteurs prédictifs étaient : un nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaires > 5 (OR = 13,9 [IC95%:1,4 -137,6]; $p=0,024$), la présence de microangiopathie (OR = 22 [IC 95%:2,2 - 215,4]; $p= 0,008$) et le taux de HbA1c $>9,5\%$ (OR = 36,6 [IC 95 %:2,6 - 505] ; $p=0,007$). Ainsi, les maladies cardiovasculaires étaient la conséquence de l'intrication des facteurs de risque traditionnels et de l'implication de l'hyperglycémie chronique.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de morbi-mortalité chez les diabétiques de type 2. Alors que l'état de cumul de facteur de risque qui caractérise le patient diabétique a été associé à la majoration du risque cardiovasculaire, la responsabilité de l'hyperglycémie chronique dans la macroangiopathie diabétique reste un sujet de controverse.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article démontre que plus le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire augmentait chez le diabétique de type 2, plus le risque de macroangiopathie était majoré. De plus, indépendamment de son implication dans la survenue des microangiopathies, le mauvais contrôle glycémique était prédictif de maladie cardiovasculaire.

What is already known about the topic?

- Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality in patients with Type 2 diabetes mellitus. While the clustering of risk factors characterizing diabetic patients has been associated with increased cardiovascular risk, the involvement of chronic hyperglycemia in diabetic macroangiopathy is still controversial.

What does this article bring up for us?

- This article demonstrates that the number of cardiovascular risk factors in Type 2 diabetic patients positively correlates with the risk of macroangiopathy. Moreover, regardless of its role in microangiopathy development, poor glycaemic control was shown predictive of cardiovascular disease.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 constitue un problème majeur de santé publique. C'est une pathologie coûteuse du fait de sa chronicité et de la gravité de ses complications (1). Parmi les complications liées au diabète, les accidents cardiovasculaires demeurent les plus redoutables. Ils représentent la première cause de mortalité chez le diabétique. En effet, environ un patient diabétique sur deux décède d'une maladie cardiovasculaire (2,3). Ceci relève de la macroangiopathie diabétique qui se distingue de l'athérome classique par son apparition précoce, son évolution accélérée et ses localisations multiples (4). D'ailleurs, la prévalence élevée des macroangiopathies chez le diabétique a été signalée depuis l'étude Framingham. L'insuffisance coronaire et les accidents vasculaires cérébraux sont deux à trois fois plus fréquents chez les hommes diabétiques et quatre à cinq fois plus fréquents chez les femmes diabétiques (5). Comparativement aux non diabétiques, les hommes diabétiques présentent un risque quatre fois plus élevé d'avoir une artérite des membres inférieurs (6). Les mécanismes à l'origine de la majoration du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique demeurent inconnus. La responsabilité de l'hyperglycémie chronique dans la macroangiopathie diabétique n'est pas certaine et reste encore discutée (7). En l'absence de coupables bien définis, nous avons mené cette étude dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs de risque liés à la macroangiopathie dans une population de patients diabétiques de type 2.

PATIENTS ET MÉTHODES

POPULATION ÉTUDIÉE

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique menée pendant la période allant du premier Mars 2017 au 30 Septembre 2017. Nous avons inclus 80 patients diabétiques de type 2 âgés de moins de 65 ans, hommes et femmes, quel que soit l'ancienneté du diabète et le traitement antidiabétique administré. Les patients inclus ont été répartis en deux groupes de 40 cas chacun.

- Groupe 1 : patients ayant au moins une macroangiopathie (une insuffisance coronarienne et/ou un accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI))
- Groupe 2 : patients n'ayant aucune macroangiopathie avérée à l'interrogatoire.

Les critères de non-inclusion étaient les femmes enceintes ou allaitantes, la présence de signes d'insuffisance cardiaque ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique et/ou échographique, la présence d'une insuffisance hépatique, d'une insuffisance rénale, de maladie du système ou de maladie inflammatoire chronique, de dysthyroïdie non traitée et de traitement par des corticoïdes au long cours. Les patients ayant des signes anamnestiques ou cliniques évocateurs de maladie cardiovasculaire mais n'ayant pas bénéficié de tests diagnostiques pour confirmer ou infirmer

la présence de macroangiopathie n'étaient pas également inclus. Les patients ayant une CRP-ultrasensible (CRP-us) ≥ 10 mg/L (n=0) et ou un taux de peptide natriurétique de type B (BNP) > 300 pg/mL (valeur au-delà de laquelle le diagnostic d'insuffisance cardiaque est très probable) (n=2) et ceux chez qui le dosage de BNP n'a pas été effectué pour des raisons techniques (n=7) ont été exclus de l'étude. Ainsi, la population analysée était composée de 71 diabétiques. Un formulaire de consentement a été signé par tous les patients.

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

Le recueil de données a été effectué à l'aide d'une fiche de renseignement préétablie. Tous les patients ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux précisant les caractéristiques sociodémographiques des patients (l'âge, le genre, les habitudes (tabac et alcool), l'activité physique dont l'intensité a été évaluée selon l'organisation mondiale de santé, OMS (8), les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées chez un parent au premier degré (si homme < 55 ans, si femme < 65 ans), l'histoire du diabète (l'ancienneté, le traitement en cours et le bilan de retentissement) et les comorbidités associées (hypertension artérielle et dyslipidémie). Tous les patients diabétiques ont également bénéficié d'un examen physique complet qui a surtout relevé les paramètres anthropométriques (poids et taille) et la tension artérielle. Le diagnostic d'hypertension artérielle a été retenu si la pression artérielle systolique et/ou la pression artérielle diastolique étaient supérieure(s) ou égale(s) à 140/90 mmHg ou le patient était déjà connu hypertendu sous traitement antihypertenseur. Le bilan biologique, réalisé pour chaque patient après 12 heures de jeûne, a comporté la glycémie à jeun (méthode enzymatique à l'héxokinase), l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (par méthode de chromatographie haute performance), la créatinémie (Picrate alcalin en cinétique), le cholestérol total (CT) (méthode enzymatique), le HDLc (méthode enzymatique directe Polymère-polyanion), les triglycérides (TG) (méthode enzymatique), la CRP-us (méthode immunoturbidimétrique latex), le BNP (dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence), la protéinurie (méthode turbidimétrique au chlorure de benzethonium) et la microalbuminurie (dosage immunoturbidimétrique). Le LDL cholestérol (LDLc) a été calculé selon la formule de Friedwald : $LDL\ cholestérol\ (g/l) = CT - HDLc - (TG / 5)$. Le niveau d'équilibre glycémique a été évalué selon les recommandations de l'American Diabetes Association, ADA 2017 (9). Le patient était considéré équilibré si l'objectif glycémique de HbA1c était atteint c'est-à-dire une HbA1c $\leq 7\%$ pour la plupart des patients jeunes non tarés et une HbA1c $\leq 8\%$ pour les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications micro ou macrovasculaires avancées, des comorbidités ou un diabète ancien avec difficulté de l'atteinte des objectifs thérapeutiques. La dyslipidémie a été définie, en se référant aux recommandations de la société Européenne de cardiologie, ESC 2016 (10). L'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hypoHDLmie ont été retenues

devant un CT ≥ 2 g/L, des TG $\geq 1,5$ g/L et un HDLc $< 0,4$ g /L pour les deux genres respectivement. L'HyperLDLc a été retenu si le LDLc était supérieure à 1 g/L chez les sujets indemnes d'une maladie cardiovasculaire ou supérieure à 0,7g/L chez les sujets qui en sont déjà atteints ou qui sont considérés à très haut risque cardiovasculaires (10). Pour chaque patient, nous avons recensé le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présents parmi les dix facteurs traditionnels : les antécédents cardiovasculaires familiaux, l'âge, le genre, l'activité physique, le tabagisme, le LDLc élevé, le HDLc bas, l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité. Le BNP a été considéré élevé si le taux était ≥ 24 pg/ml. Ce seuil a été déterminé par la courbe de « receiver operating characteristic » ou ROC. Le seuil de la CRPus au-dessus duquel le risque cardiovasculaire a été considéré élevé était un taux de CRPus ≥ 3 mg/l.

ÉTUDE STATISTIQUE

Les données ont été saisies et analysées au moyen de logiciel SPSS version 22.

Dans l'étude descriptive, nous avons calculé les fréquences simples et les fréquences relatives pour les variables qualitatives et pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts types (exprimés en \pm déviations standards). Dans l'étude analytique, les tests de Chi 2 et le test T de Student ont été utilisés pour comparer respectivement les proportions et les moyennes de deux échantillons indépendants. Nous avons transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités. Pour analyser le lien entre deux variables qualitatives, l'analyse par le test de Chi 2 a été effectuée. Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Nous avons choisi comme seuil la valeur de la variable qui correspond au meilleur couple « sensibilité-spécificité ». La recherche des facteurs de risque a été effectuée en calculant l'Odds ratio, qui représente le nombre de fois par lequel la probabilité (risque) d'un événement est multipliée en cas d'exposition à un facteur par comparaison à la non-exposition.

TABEAU 1. Etude comparative des caractéristiques clinico biologiques de la population étudiée en fonction de la présence ou l'absence de macroangiopathie.

	Avec macroangiopathie n=38 (54%)	Sans macroangiopathie n=33 (46%)	p
Age (ans)	57,9 \pm 6,6	55 \pm 7,4	NS
Sex-Ratio (H/F)	2,45	0,83	0,029
Sédentarité (%)	84	79	NS
Tabagisme (%)	32	24	NS
ATCDS familiaux de MCVX prématurées (%)	41	27	NS
Ancienneté du diabète (ans)	11,3 \pm 7,9	9,4 \pm 7,6	NS
Ancienneté du diabète > 10 ans (%)	42	36	NS
IMC (Kg/m ²)	30 \pm 6,4	29 \pm 4,5	NS
PAS (mmHg)	136,1 \pm 19,2	131,1 \pm 16,8	NS
PAD (mmHg)	131,1 \pm 16,8	131,1 \pm 16,8	NS
Hypertension artérielle (%)	70	30	0,001
Glycémie à Jeûn (g/L)	2,2 \pm 0,7	2 \pm 0,7	NS
HbA1c (%)	9,7 \pm 2,1	8,6 \pm 1,4	0,017
Atteinte des objectifs glycémiques (%)	26	21	NS
Dyslipidémie (%)	58	52	NS
HyperLDLmie (%)	67	58	NS
HypoHDLmie (%)	53	30	NS
Hypertriglycéridémie (%)	53	42	NS
Score de FRAMINGHAM	28,6 \pm 8,3	23 \pm 9,9	0,018
CRP-us (mg/L)	3,4 \pm 2,5	2,8 \pm 1,9	NS
CRP-us > 3 mg/L (%)	42	36	NS
BNP (pg/mL)	33,98 \pm 37,3	20,37 \pm 22,83	NS
BNP > 24 pg/mL (%)	77	23	0,007
Nombre moyen de FRCV	6,34 \pm 1,42	5 \pm 1,06	<10⁻³
Nombre de FRCV > 5 (%)	79	30	<10⁻³
Microangiopathie (%)	87	27	<10⁻³

ATCDS : antécédents, IMC : indice de masse corporelle, TT : tour de taille, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, TG :

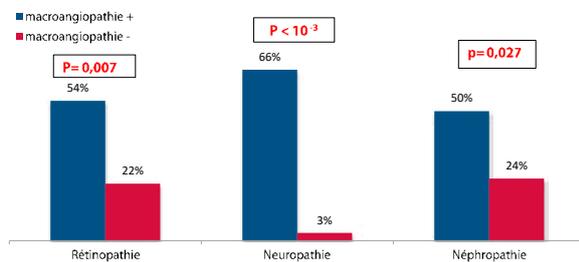
Afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à l'événement, nous avons conduit une analyse multivariée en régression logistique méthode pas à pas descendante.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Notre étude a inclus 71 diabétiques de type 2 à majorité masculine (59%) répartis en deux groupes : le groupe 1 ayant des antécédents d'un ou de plusieurs épisodes d'accidents cardiovasculaires (n=38) et le groupe 2 sans macroangiopathie avérée (n=33). La macroangiopathie était représentée par la coronaropathie chez 25 patients, par l'antécédent d'accident vasculaire cérébral chez 8 patients et par l'artérite des membres inférieurs chez 11 patients. La répartition des différentes variables sociodémographiques et clinico-biologiques chez les diabétiques de type 2 selon la présence ou l'absence de macroangiopathie avérée est représentée dans le tableau 1. L'ancienneté moyenne du diabète ainsi que le nombre des diabétiques ayant atteints leurs objectifs glycémiques de HbA1c étaient comparables entre les deux groupes. La fréquence des microangiopathies diabétiques était significativement plus importante chez les patients présentant une macroangiopathie que chez ceux indemnes (Figure).

FIGURE Prévalence des microangiopathies en fonction de la présence ou non de macroangiopathie.



Le traitement par insuline était le plus prescrit dans les deux groupes (87% dans le groupe 1 vs 55% dans le groupe 2, $p=0,003$). La fréquence de la dyslipidémie était comparable dans les deux groupes. Chez les patients ayant une macroangiopathie diabétique, un traitement normolipémiant était prescrit chez 90% des patients (87% étaient traités par statines et 3% par des fibrates). Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase étaient prescrits chez environ la moitié des diabétiques en prévention primaire (48%). En ce qui concerne l'hypertension artérielle, elle était significativement plus commune chez les diabétiques du groupe 1. La bithérapie antihypertensive était la plus fréquente dans les deux groupes (52% dans le groupe 1 versus 46% dans le groupe 2, $p=NS$). Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire était de $6,34 \pm 1,42$ chez les diabétiques de type 2 ayant une macroangiopathie avérée contre $5 \pm 1,06$ chez ceux sans macroangiopathie avérée ($p < 10^{-3}$).

En analyse univariée, les facteurs associés significativement à la présence de macroangiopathie étaient le genre masculin ($p=0,029$), l'HbA1c $> 9,5\%$ ($p=0,008$), un nombre de facteurs de risque cardiovasculaires cumulé > 5 ($p < 10^{-3}$), l'hypertension artérielle ($p=0,001$), un score de FRAMINGHAM ≥ 25 ($p=0,032$), un taux de BNP > 24 pg/mL ($p=0,007$) et la présence de microangiopathie ($p < 10^{-3}$). Les résultats de l'analyse univariée sont rapportés dans le tableau 2.

Après analyse multivariée, nous avons retenu comme facteurs prédictifs de survenue de macroangiopathie : Un nombre de facteurs de risque cardiovasculaires cumulé > 5 (OR = 13,9 [IC 95 % : 1,4 - 137,6] ; $p = 0,024$), la présence de microangiopathie (OR = 22 [IC 95 % : 2,2 - 215,4] ; $p = 0,008$) et le taux de HbA1c $> 9,5\%$ (OR = 36,6 [IC 95 % : 2,6 - 505] ; $p = 0,007$). Les résultats de l'analyse multivariée sont représentés dans le tableau 3.

triglycérides, FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

TABLEAU 2. Etude univariée des facteurs prédictifs de la macroangiopathie avérée dans la population étudiée.

	Odds Ratio	95% IC	p
Sexe masculin	2,9	1,1 - 7,8	0,029
Nombre de FRCV > 5	8,6	2,9 - 25,3	$< 10^{-3}$
Hypertension artérielle	5,7	2 - 16,4	0,001
Score de FRAMINGHAM ≥ 25	3,3	1,1 - 10,2	0,032
HbA1c $> 9,5\%$	3,8	1,3 - 10,7	0,008
BNP > 24 pg/mL	4,5	1,4 - 14,2	0,007
Microangiopathie	22	6 - 79,9	$< 10^{-3}$

FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire, IC : intervalle de confiance.

TABLEAU 3. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la macroangiopathie avérée dans la population étudiée.

Variable	OR ajusté	IC95%	p
Présence de microangiopathie	22	2,2 - 215,4	0,008
Nombre de FRCVX ≥ 5	13,9	1,4 - 137,6	0,024
HbA1c $> 9,5\%$	36,6	2,6 - 505	0,007

FRCVX : facteurs de risque cardiovasculaire, IC : intervalle de confiance.

DISCUSSION

L'étude de Framingham a démontré il y a 40 ans que l'âge, le genre, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabagisme représentent les principaux facteurs de risque cardiovasculaire (11). Ces facteurs de risque sont souvent multiples et intriqués chez le diabétique de type 2 l'exposant ainsi à un risque accru de macroangiopathie (4). Dans notre étude, la cumulation de plus de 5 facteurs de risque cardiovasculaire était prédictive de macroangiopathie. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude MRFIT (Multi Risk Factor Intervention Trial) (12),

menée auprès de 5163 diabétiques qui a montré que le nombre de facteurs de risque augmentait la mortalité cardiovasculaire de manière exponentielle chez le diabétique. De même, d'après Kengne et Echouffo-Tcheugui (13), la macroangiopathie diabétique ne dépend pas d'un seul facteur de risque mais plutôt de la combinaison de plusieurs facteurs de risque. Par ailleurs, l'analyse univariée évaluant séparément l'impact de chaque facteur de risque cardiovasculaire a révélé la responsabilité du genre et de l'hypertension artérielle dans le développement des complications macrovasculaires. Toutefois, les deux facteurs n'étaient pas retenus après régression logistique. On en déduit que le genre masculin et l'hypertension artérielle n'étaient pas des facteurs indépendants de macroangiopathie. Mais ils contribuaient significativement à la majoration du risque cardiovasculaire chez le diabétique. En effet, les hommes ont montré un risque 2,9 fois plus élevé de développer une macroangiopathie par rapport aux femmes. Cette différence serait liée à la prévalence plus élevée de tabagisme masculin et au climat oestrogénique particulier dont bénéficient les femmes non ménopausées. Ce résultat était similaire à celui de Cederholm *et al.* (14) qui ont conclu que le genre masculin était un facteur prédictif mais indépendant de maladie cardiovasculaire chez le diabétique de type 2. Néanmoins, d'autres auteurs ont signalé que les femmes, comparés aux hommes, étaient significativement plus exposées au risque de macroangiopathie (15). Une méta-analyse récente portant sur 64 cohortes a révélé que le risque cardiovasculaire conféré par le diabète est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Dans cette étude, plus de 28 000 incidents coronariens ont été rapportés auprès d'environ 900 000 patients diabétiques. Les résultats ont montré que le risque de coronaropathie était majoré de 44% (IC95% à 27-63%) chez les femmes par rapport aux hommes (16). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. D'abord, les femmes seraient souvent moins dépistées et souvent prises en charge tardivement. Ensuite, cette disparité serait également attribuée à l'inertie thérapeutique dans l'initiation ou l'intensification du traitement des facteurs de risque lorsqu'il est indiqué.

Concernant l'hypertension artérielle, nous avons constaté qu'elle était significativement associée à la macroangiopathie en analyse univariée ($p=0,001$). Le rôle de l'hypertension comme facteur prédictif de complications macrovasculaires chez le diabétique de type 2 a été souligné dans la majorité des études. Les données de la littérature ont rapporté une association linéaire et continue entre la pression artérielle systolique et le risque d'événements cardiovasculaires chez les diabétiques (13).

Il est intéressant de signaler en outre que le risque de macroangiopathie multiplié par 4,5 en présence d'un taux plasmatique de BNP > 24 pg/mL n'était pas retenu après analyse multivariée. *A contrario*, Hamano K *et al.* ont rapporté que le taux plasmatique du peptide natriurétique de type B était prédictif de l'ischémie myocardique silencieuse dans le diabète de type 2 en l'absence d'une insuffisance cardiaque associée (17). La définition du seuil pathologique du BNP au-dessus duquel le risque cardiovasculaire est majoré chez

le diabétique de type 2 différait d'une étude à une autre en fonction du dosage réalisé : la partie C-terminale active, le BNP ou le métabolite inactif N-terminal proBNP. Par ailleurs, plus la population étudiée soit obèse, plus le taux du BNP serait plus bas. L'obésité, fréquemment observée chez le diabétique de type 2, est à l'origine d'un taux de BNP divisé par un facteur 2 par rapport à une population normopondérale du fait de l'élimination de ce peptide par le tissu adipeux (18). Ainsi, l'interprétation des valeurs seuils de BNP nécessite toujours leur intégration au tableau clinique de la population étudiée.

Devant l'absence de contribution significative des facteurs de risque classiques dans le développement de la macroangiopathie diabétique, d'autres marqueurs de risque, spécifiques au diabète, ont été alors recherchés afin d'expliquer la prévalence élevée de lésions macrovasculaires chez le diabétique (4). Dans notre étude, deux ont été retenus : l'HbA1c et la microangiopathie. De ce fait, l'hyperglycémie chronique constitue un facteur indépendant de complications macrovasculaires dans notre série d'étude. Nos résultats sont corroborés par les données de la méta-analyse de Selvin *et al.* (19) qui ont montré que toute augmentation de 1% du taux de l'HbA1c chez les diabétiques de type 2 augmentait le risque de maladies cardiovasculaires de 1,18. L'hyperglycémie pourrait être responsable de l'athérosclérose par 4 mécanismes : la glyco-oxydation des lipoprotéines avec augmentation des LDL petites et denses hautement athérogènes, l'augmentation des facteurs thrombogènes, la dysfonction endothéliale via l'augmentation du stress oxydatif et enfin la glyco-oxydation de la matrice extra-cellulaire expliquant la médiocalcose (4).

Les complications microvasculaires du diabète étaient aussi des marqueurs indépendants du risque cardiovasculaire. La microangiopathie augmentait d'un facteur 22 le risque d'avoir une complication macrovasculaire. Selon les données de la littérature, la rétinopathie diabétique et l'excrétion urinaire pathologique d'albumine sont particulièrement impliqués dans la prédiction du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2. Selon ces auteurs, la microangiopathie et la macroangiopathie partagent une physiopathologie commune révélant de la dysfonction endothéliale, une inflammation chronique et un état prothrombogène (20).

Notre étude représente à notre connaissance la première étude Tunisienne qui a identifié les facteurs prédictifs indépendants de macroangiopathie dans une population de diabétiques de type 2. Selon nos résultats rapportés sus dessus, les facteurs qui contribuaient à la survenue de la macroangiopathie diabétique étaient aussi bien cliniques que biologiques. D'où la nécessité d'optimiser le contrôle glycémique et la prise en charge de tous les facteurs de risque traditionnels afin de prévenir cette complication redoutable. Des études à plus large envergure seront nécessaires afin d'évaluer le caractère prédictif de ces facteurs clinico-biologiques.

CONCLUSION

Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de morbi-mortalité chez les diabétiques de type 2. Depuis la publication des résultats de l'étude Framingham, plusieurs modèles de prédiction du risque cardiovasculaire ont été élaborés. Toutefois, ces scores de prédiction ont été peu validés chez les diabétiques. De plus, même les scores validés ne sont pas couramment utilisés en pratique clinique. D'après nos résultats, il s'est avéré que la maladie cardiovasculaire était la conséquence de l'intrication des facteurs de risque traditionnels et de l'implication de l'hyperglycémie chronique. Il est alors recommandé de cibler l'ensemble des facteurs de risque et de corriger l'hyperglycémie. Par ailleurs, il conviendrait d'élargir notre population d'étude afin d'établir un score prédictif simple et fiable qui intègre en plus des facteurs de risque traditionnels, les facteurs de risque spécifiques au diabète. Un tel score serait déterminant dans la prévention cardiovasculaire.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La prévention cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 passe essentiellement par un dépistage régulier et suffisamment précoce de tous les facteurs de risque cardiovasculaire.
- En présence de facteurs de risque, la prévention de la macroangiopathie repose sur la prise en charge simultanée et adéquate de tous les facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que sur l'amélioration du contrôle glycémique.
- Le dosage de la CRP ainsi que du BNP avaient une utilité clinique limitée. Devant les coûts élevés, il semble encore prématuré leurs utilisations dans la stratification du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2.

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
2. Zhou C, Byard RW. An Analysis of The Morbidity and Mortality of Diabetes Mellitus in a Forensic Context. *J Forensic Sci.* 2018;63(4):1149-1154.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
4. Leutenegger M, Bertin E. Diabète sucré et athérosclérose. Physiopathologie de la macroangiopathie diabétique. *Rev Médecine Interne.* 1995;16(1):31-42.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
6. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia.* 1995;38(1):86-96.
7. Tavares CA, Rassi CH, Fahel MG, Wajchenberg BL, Rochitte CE, Lerario AC. Relationship between glycemic control and coronary artery disease severity, prevalence and plaque characteristics by computed tomography coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1577-85.
8. Organisation Mondiale de la santé. Activité physique pour les adultes. WHO. Consulté le 25 mai 2018. Disponible sur: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/fr/
9. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017;40(1):S48-S56. DOI: 10.2337/dc17-S009. Disponible sur http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S33.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37: 2999-3058.
11. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* janv 1991;121(1 Pt 2):293-8.
12. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
13. Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Utility of models for estimating cardiovascular risk in people with diabetes. *Sang Thromb Vaiss.* 2011;(6):292-298.
14. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S. Risk Prediction of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(10):2038-43.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332(7533):73-8.
16. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* 2014;57(8):1542-51.
17. Hamano K, Abe M, Komi R, Kobayashi S. N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev.* oct 2010;26(7):534-9.
18. Logeart D. Dosage du BNP dans l'insuffisance cardiaque. *mt cardio* 2005 ; 1 : 276-82.
19. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-31.
20. Laakso M. Heart in diabetes: a microvascular disease. *Diabetes Care.* 2011;34(2):S145-9.

Conflits d'intérêt :

Aucun

AFFILIATIONS

Service d'Endocrinologie - Diabétologie, Hôpital La Rabta. Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunisie

CORRESPONDANCE

Dr. IMEN SEBAI

Hôpital La Rabta
Faculté de médecine de Tunis
Université Tunis El Manar
11 street el wardanine, el mourouj 5, Ben Arous
Tunisie
imen.imanos@yahoo.fr

PATHOLOGIES DU MYOMÈTRE

VENDREDI 29 novembre 2019

8h30 Accueil

8h45 Introduction par le Prof. Ch. Wyns

SESSION
PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC
Modérateurs : J. Squifflet – L. Fellah

9h00 *Pathogenèse des léiomyomes et cibles des thérapies émergentes*

G. Courtoy, CUSL, Bruxelles

9h30 *Challenges diagnostiques de la pathologie myométriale : adénomyome, léiomyome ou sarcome ?*

I. El Hamrouni, CUSL, Bruxelles

10h00 **CAS OPÉRATOIRE (TRANSMISSION DIRECTE)**

10h45 Coffee break

SESSION
MYOMES ET FERTILITÉ
Modérateurs : M. Mhallem – P. Bernard

11h30 *Utérus myomateux et impact sur la conception naturelle et en FIV*

M. Luyckx et C. Pirard, CUSL, Bruxelles

12h00 *Prise en charge de la grossesse en cas d'utérus myomateux opéré ou non*

M. Mhallem, CUSL, Bruxelles

12h30 *Adénomyose et infertilité : quelle approche thérapeutique ?*

P. Santulli, Hôpital Cochin, France

13h00 Lunch

14h00 **CAS OPÉRATOIRE (TRANSMISSION DIRECTE)**

SESSION
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CHIRURGICALES
Modérateurs : P. Jadoul – M. Fastrez

15h30 - *Exérèse laparoscopique ou laparotomique : le débat sur la morcellation*

J. Squifflet, CUSL, Bruxelles

- *Approche chirurgicale en cas de sarcome de bas grade*

Z. Cherif Alami, CUSL, Bruxelles

- *Prise en charge lors de la découverte d'un sarcome de haut grade*

L. Coubeau, CUSL, Bruxelles

16h30 *Occlusion de l'artère utérine ou autres techniques facilitatrices de la chirurgie ?*

M. Fastrez, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

SAMEDI 30 novembre 2019

8h30 Accueil

SESSION
TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX DES LÉIOMYOMES
Modérateurs : Mathieu Luyckx – Marie-Madeleine Dolmans

9h00 *Mécanismes physiopathologiques de la réduction du volume myomateux*

M.M. Dolmans, CUSL, Bruxelles

9h30 *Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone : indications et sécurité*

J. Verguts, UZ Leuven

10h00 *Embolisation ou ultrasons focalisés de haute énergie ?*

P. Goffette, CUSL, Bruxelles

10h30 Coffee break

11h00 **KEYNOTE LECTURE :**
Experience in robotic surgery of the myomas.
G. Moawad, George Washington University, USA

SESSION
HYSTÉRECTOMIE : DE L'INDICATION AUX QUESTIONS ÉTHIQUES
Modérateurs : C. Pirard – C. Fernandez

11h30 *Traitement conservateur des myomes après 40 ans ?*

P. Jadoul, CUSL, Bruxelles

12h00 *Hystérectomie : vécu à l'ère du don d'ovocyte et de la préservation ovocytaire*

L. Roegiers, CUSL, Bruxelles

12h30 **TABLE RONDE**

Auditoire Roi Baudouin B
[Etage -3]

Cliniques universitaires Saint-Luc
Av. Hippocrate, 10 / B-1200 Bruxelles

Les frais d'inscription s'élèvent à €100
(lunch du vendredi inclus).

La participation au congrès est gratuite
pour les assistants en formation

L'accréditation a été demandée pour les catégories 3 et 6 (éthique)

INSCRIPTION PRÉALABLE OBLIGATOIRE

↳ **INFOS :** catherine.dochez@uclouvain.be

SPONSORS

Astra Zeneca / Bayer / Besins / Ceres / Densmore / Erbe / Exeltis / Ferring / GE Healthcare / Gedeon-Richter
Goodlife / Iprad / Pierre Fabre / Metagenics / Merck / MSD / Mylan / Nordic Pharma / Richard Wolf / Roche Diagnostics / Theramex / Stöpler

Une cause rare d'hypokaliémie

Jean Henry¹, Eugénie Lagneaux¹, Michel Lambert², Jean-Christophe Marot¹, Jean-Charles Coche³

A rare cause of hypokalemia

Introduction. Hypokalemia is often discovered accidentally during routine check-ups. In some cases, however, it may be accompanied by severe symptoms like rhabdomyolysis, potentially leading to life-threatening cardiac rhythm disturbances.

Clinical case. We report the case of a 60-year-old woman admitted to the emergency department with marked anorexia, general weakness, diarrhea, and abdominal pain, which had progressively worsened over the last few weeks. Initial blood analyses showed hypokalemia (1.44 mmol/L) as well as rhabdomyolysis (CK 6561 U/L). The cause of her condition could not be identified based on etiological investigations, whereas thorough history taking revealed massive chronic ingestion of cola (10 liters a day)

Discussion. The consumption of high quantities of cola can lead to hypokalemia through the effects of caffeine, glucose, and fructose. Caffeine induces severe hypokalemia by two mechanisms: intracellular redistribution of potassium and increased renal excretion of potassium. Additionally, substances with high fructose content cause osmotic diarrhea with secondary hypokalemia. The high glucose concentration in cola also induces hyperinsulinism, which is associated with intracellular redistribution of potassium.

Conclusion. Chronic and massive consumption of cola can lead to hypokalemia through intracellular potassium shifts, along with osmotic diarrhea caused by high fructose concentrations. Primary care physicians should inquire about soda consumption among their patients when confronted with unexplained cases of refractory hypokalemia.

KEY WORDS

Diarrhea, hypokalemia, rhabdomyolysis

Introduction. L'hypokaliémie est souvent découverte fortuitement lors d'un bilan biologique mais s'accompagne parfois de symptômes sévères, tels qu'une rhabdomyolyse ou des troubles du rythme cardiaque pouvant être mortels.

Cas clinique. Nous rapportons le cas d'une patiente de 60 ans admise en salle d'urgence pour anorexie totale, faiblesse généralisée, diarrhées et crampes abdominales d'installation progressive sur plusieurs semaines. Le bilan sanguin met en évidence une hypokaliémie à 1.44 mmol/L, ainsi qu'une rhabdomyolyse (CK 6561 U/L). En l'absence d'autres causes retrouvées au bilan étiologique approfondi, l'hypokaliémie a pu être expliquée par une ingestion massive (10 litres par jour) et chronique de cola.

Discussion. Les mécanismes par lesquels l'ingestion de grandes quantités de cola peut mener à une hypokaliémie impliquent l'action de la caféine, du glucose et du fructose. La caféine provoque une redistribution intracellulaire du potassium et une augmentation de son excrétion rénale. Les substances à haute teneur en fructose peuvent causer une diarrhée osmotique avec hypokaliémie secondaire. Finalement, la quantité élevée de glucose contenue dans le cola induit un hyperinsulinisme qui redistribue également le potassium en intracellulaire.

Conclusion. La consommation chronique de grandes quantités de cola peut causer une hypokaliémie sévère via une stimulation du shift intracellulaire, ainsi que par un mécanisme de diarrhée osmotique engendrée par le fructose. Il est important pour le médecin clinicien, devant toute hypokaliémie réfractaire et inexpliquée, d'interroger le patient sur sa consommation de sodas.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hypokaliémie peut être due à des pertes rénales ou extra-rénales, principalement digestives, et plus rarement à un shift intra-cellulaire secondaire à une stimulation bêta-adrénergique, un hyperinsulinisme, la prise de caféine et l'alcalose. L'abus de cola mène à l'hypokaliémie en partie par ces divers mécanismes.

Que nous apporte cet article ?

- L'article décrit un cas d'hypokaliémie secondaire à une consommation chronique importante de cola.
- Quelques cas ont été décrits, surtout rapportés dans les médias grand public mais peu dans la littérature médicale.
- Cette cause doit être systématiquement évoquée devant toute hypokaliémie réfractaire et inexpliquée.
- Son traitement repose sur l'éviction du cola.

What is already known about the topic?

- Hypokalemia has different causes, including renal and extra-renal potassium losses, as well as intracellular shifts. Renal and extra-renal (mostly digestive) causes are diagnosed easily. However, hypokalemia due to intracellular potassium shifts secondary to beta-adrenergic stimulation, hyperinsulinism, caffeine consumption, and alkalosis is less common. Abusive and chronic consumption of large amounts of cola may lead to hypokalemia by these various mechanisms.

What does this article bring up for us?

- This article describes an uncommon case of hypokalemia secondary to cola abuse. Some cases have been described in the media, but much less so in the scientific literature. Hypokalemia induced by chronic cola consumption, although rare, should be systematically considered in case of unexplained refractory hypokalemia. Its treatment consists in stopping cola intake.

INTRODUCTION

L'hypokaliémie est définie comme une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,5 mmol/L. Elle est souvent découverte fortuitement lors d'un bilan biologique mais peut néanmoins s'accompagner de symptômes aspécifiques tels qu'asthénie, nausées, polyurie, polydipsie.

Une diminution plus importante de la kaliémie peut induire une atteinte musculaire avec rhabdomyolyse, un iléus paralytique ainsi que des troubles du rythme cardiaque pouvant être mortels.

L'hypokaliémie peut survenir soit par un shift cellulaire soit par une augmentation des pertes, ou plus rarement par des apports insuffisants.

VIGNETTE CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une dame de 60 ans qui se présente en salle d'urgences, adressée par son médecin traitant pour anorexie totale avec faiblesse généralisée et impotence complète à la marche.

Depuis trois semaines, elle présente une altération de l'état général, caractérisée principalement par plusieurs épisodes de diarrhées aqueuses (six à dix fois par jour), non glaireuses ainsi qu'une pesanteur abdominale avec crampes intermittentes et diffuses, sans lien avec le repas. Elle rapporte également une perte d'appétit avec anorexie totale depuis quatre jours. Les apports hydriques sont néanmoins conservés. Par ailleurs, elle ne décrit pas de nausée ni de vomissement, pas de rectorragie, pas d'épreinte ou de ténésme, ni de sensation de faux-besoins. Ultérieurement, elle a manifesté des vertiges, des tremblements, ainsi qu'une fatigue extrême. Cela fait une semaine qu'elle est alitée à cause de cette faiblesse. Elle a perdu 10 kg en 2-3 mois.

Ses antécédents personnels sont marqués par un accident vasculaire lenticulo-strié gauche en 2016, une hypertension artérielle essentielle, un diabète de type II non insulino-requérant, une sténose carotidienne modérée asymptomatique, une hernie hiatale, une dégénérescence maculaire liée à l'âge ainsi qu'une œsophagite toxique en 2013, d'étiologie indéterminée.

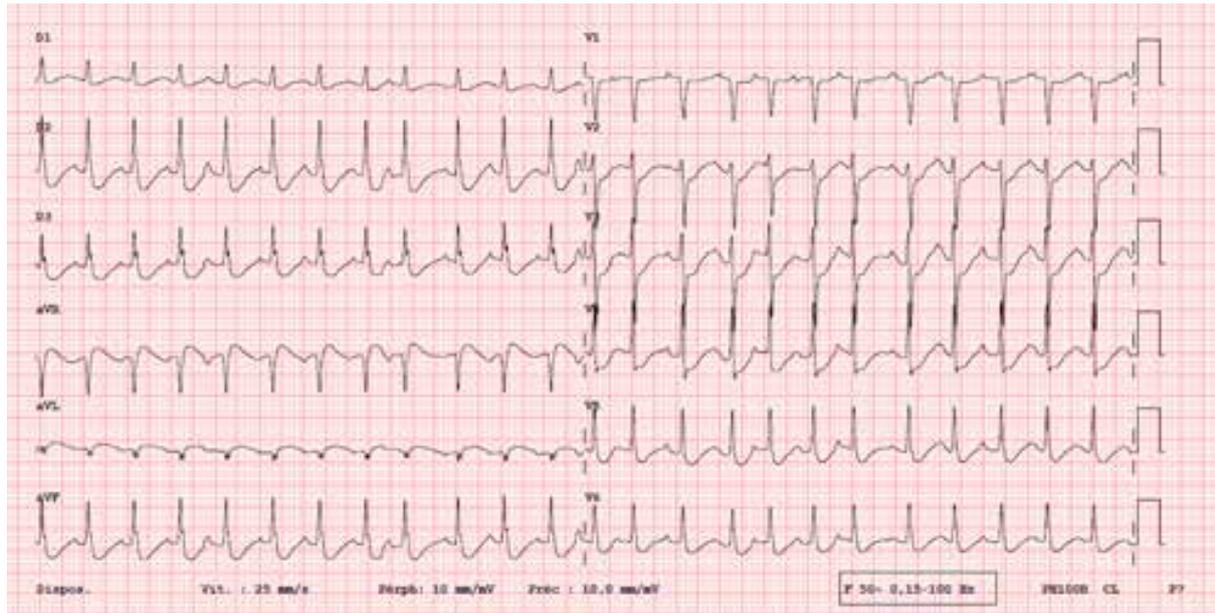
Son traitement quotidien se compose comme suit : Asaflow[®], Co-lisinopril[®], amlodipine, Novonorm[®], pantoprazole, sulfate de quinine, mirtazapine, trazodone, Duovent[®], Valtran[®], D-Pearls[®] et UltraK[®].

La patiente est sans emploi, ancienne femme au foyer, fume deux paquets de cigarettes et boit deux à trois bières par jour.

À l'examen clinique, la patiente est maigre, déshydratée et tachycarde à 144/min. La pression artérielle est mesurée à 110/70 mmHg et sa température corporelle à 36.6°C. Hormis cela, l'examen clinique systématique est sans particularité, en particulier l'examen abdominal qui révèle un abdomen souple, dépressible et non péritonéal. L'examen anal ne montre ni fissure ni fistule, et le toucher rectal est normal, il ne met pas en évidence de fécalome.

Le bilan sanguin initial révèle une hypokaliémie à 1.44 mmol/L (3.5-5.5) et une hypermagnésémie à 3.07 mg/dL (1.6-2.6), sans autre trouble ionique (Na⁺ : 136mmol/L, Cl⁻ : 105mmol/L et HCO₃⁻ à 25 mmol/L) La glycémie non à jeun est à 170 mg/dL. On note un syndrome inflammatoire avec une CRP à 4.55 mg/dL et une hyperleucocytose neutrophile à 21790 neutrophiles/mm³. Il n'y a pas d'anémie biologique (Hb à 13/dL) mais la patiente est déshydratée cliniquement. La fonction rénale est normale (urée à 49 mg/dL (15-55), créatinine à 0.79mg/dL, GFR (selon CKD-EPI) à 81 mL/min/1.73m²). Les lipases sont normales (9U/L). Il existe une lyse musculaire (CK à 6561 U/L (24-204)) ainsi qu'une troponinémie à 607 (0-26). Le contrôle de la troponinémie 5h plus tard est de 516 ng/L. La kaliurie est de 23 mmol/L (kaliurie de 24h non interprétable car récolte incomplète ; cf. créatininurie de 0,46g/24h, kaliurie de 16 mmol/24h et natriurie de 25 mmol/24h), en faveur donc d'une réponse rénale appropriée malgré la prise de diurétiques thiazidés (ou bien une mauvaise compliance). La gazométrie objective une alcalose métabolique avec un pH à 7.63. Son ECG en salle d'urgence montre une tachycardie sinusale avec troubles diffus de la repolarisation (ondes T négatives et sous-décalage du segment ST dans les dérivations antérieures, latérales et inférieures), et est représenté ci-joint (cf. Figure 1).

FIGURE 1.



Trois coprocultures reviennent négatives pour *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* et *Yersinia Enterocolitica*, tout comme la recherche de parasites (y compris giardiase, microsporidium et cryptosporidium). La calprotectine fécale s'avère également normale. Les tests thyroïdiens sont normaux avec une TSH à 2.635 mUI/L (0.350-4.940). Il n'y a pas non plus d'argument en faveur d'un phénomène malabsorptif : absence de carence en acide folique, en vitamine B12 et en vitamine D. La ferritine est normale, tout comme l'albumine.

Les sérologies virales reviennent négatives (HAV, HBV, HCV, HIV), ainsi que la sérologie pour la maladie cœliaque. Le dosage de la rénine et de l'aldostérone au repos, le matin, en position couchée, était normal, à savoir, respectivement de 3.9 μ UI/mL (3-40) et 3.4 ng/dL (<14). Le potassium sanguin à ce moment était de 2,77 mmol/L, ceci excluant un hyperaldostéronisme primaire.

L'anamnèse plus approfondie ne révèle pas de voyage récent, pas de notion de contagé ni de prise de laxatif. Elle ne présente pas d'antécédent personnel ou familial de maladie inflammatoire de l'intestin, d'uvéïte, de psoriasis ou de spondylarthrite ankylosante. Jusqu'à cet épisode, la patiente gardait un excellent état général et un poids stable. Elle n'a jamais présenté un épisode similaire de diarrhées. Une coloscopie avait été réalisée un an auparavant et était normale.

Après quatre jours d'hospitalisation, la kaliémie reste basse mais remonte (3.15 mmol/L) avec une supplémentation par 80mEq/24h par voie centrale et des compléments oraux par UltraK® 15mL à raison de trois fois par jour. De plus, la diarrhée persiste.

Une anamnèse fouillée permet alors de mettre en évidence que la patiente buvait environ dix litres de cola par jour depuis des années. Cinq jours après l'arrêt définitif de toute ingestion de cola, le potassium fut normalisé et

la supplémentation arrêtée. La diarrhée quant à elle est nettement améliorée (1-2 selles/jours).

Un contrôle biologique et clinique est réalisé quelques semaines après la sortie d'hospitalisation par son médecin traitant : son état général s'est nettement amélioré, elle n'a plus présenté de diarrhée et le dosage de la kaliémie ainsi que les CK sont normaux, sans aucune supplémentation potassique.

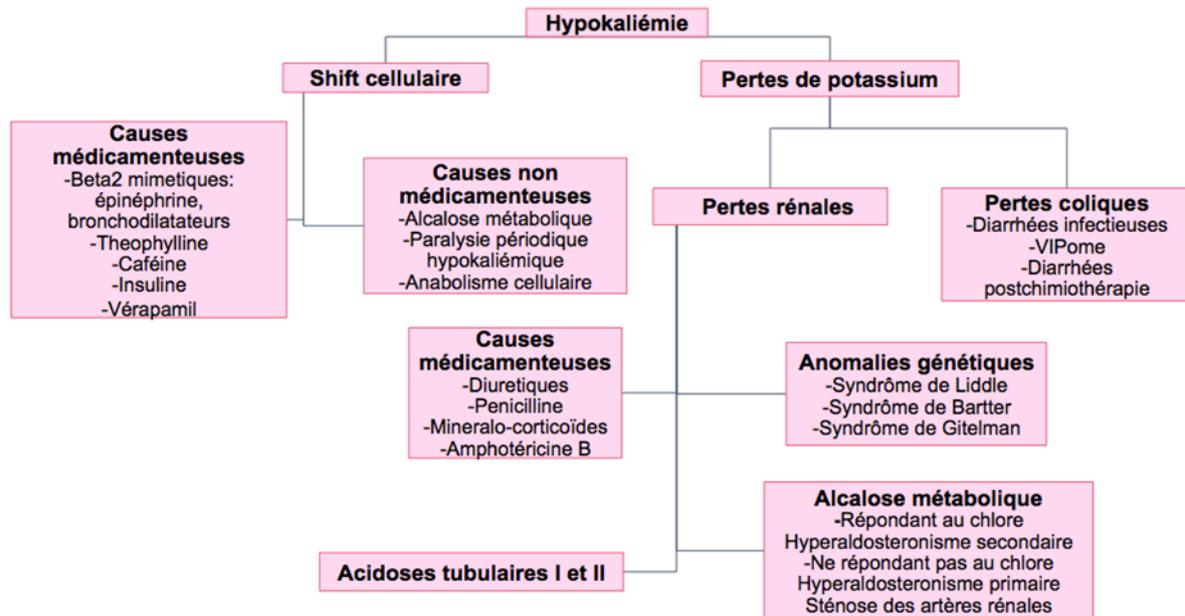
Deux autres contrôles biologiques réalisés à 2 et 3 mois post-hospitalisation, avec arrêt des diarrhées et persistance d'un sevrage complet en cola, montrent une kaliémie normale. La patiente a été revue 6 mois plus tard en consultation de gastro-entérologie. Elle ne présentait ni diarrhées ni hypokaliémie, mais des épisodes de rectorragies, ce pourquoi une colonoscopie a été réalisée montrant un adénocarcinome de la jonction recto-sigmoïdienne.

DISCUSSION

À travers ce cas, nous observons que l'hypokaliémie peut avoir des conséquences sévères, comme la rhabdomyolyse. Le mécanisme sous-jacent de la lyse cellulaire est une dysfonction des pompes Na^+/K^+ -ATPase et Ca^{++} -ATPase, entraînant des influx intracellulaires anormaux de sodium et de calcium, entraînant la mort des cellules musculaires (1,2). La majoration de la troponine est à intégrer dans le contexte de rhabdomyolyse au sens large, étant donné l'absence d'argument pour un syndrome coronarien aigu. Néanmoins, une hypokaliémie sévère et persistante peut mener à des troubles du rythme cardiaque aux conséquences mortelles.

Devant toute hypokaliémie sévère et réfractaire associée à une diarrhée d'allure chronique, il est parfois nécessaire d'exclure une autre cause d'hypokaliémie que celle liée à la diarrhée

FIGURE 2. Diagnostic étiologique des hypokaliémies (10)



Dans notre cas, l'hypokaliémie est expliquée par une ingestion chronique et massive de cola. Les mécanismes détaillés ci-après sont secondaires à l'action combinée de la caféine, du glucose, du fructose.

La **caféine** peut induire des hypokaliémies sévères d'une part par la redistribution du potassium en intra-cellulaire et d'autre part via l'augmentation de l'excrétion rénale du potassium (3,4). Le shift intra-cellulaire du potassium par la caféine peut être expliqué par trois mécanismes :

- la caféine provoque une inhibition de la phosphodiesterase qui résulte en une élévation du taux d'AMPC en intracellulaire (3,5). Une augmentation du taux d'AMPC stimule l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase (6), ce qui facilite un influx de potassium intracellulaire ;
- la caféine stimule la sécrétion de catécholamines, résultant en un hyper-adrénergisme et un shift intracellulaire de potassium (7) ;
- la caféine peut induire une hyperventilation menant à une alcalose respiratoire avec hypokaliémie secondaire (7).

L'augmentation de l'excrétion rénale de potassium induite par la caféine est expliquée par une induction de la production de rénine par la caféine (3,5).

Les substances à haute teneur en **fructose** (HFCS) ingérées seules ou en excès sont absorbées en quantité limitée par un mécanisme de transport facilité (3,8). De ce fait, des grandes quantités de fructose non absorbées passent dans le côlon au sein duquel se développe une diarrhée osmotique (3,8,9). Ce phénomène peut expliquer à la fois la diarrhée secondaire (bien illustrée dans notre cas), ainsi que l'hypokaliémie qui en résulte.

Finalement, la grande quantité de **glucose** contenue dans le soda induit un hyperinsulinisme qui redistribue le potassium en intracellulaire (1).

CONCLUSION

L'hypokaliémie est un désordre hydroélectrolytique grave voire potentiellement mortel. Elle peut être secondaire à des pertes rénales, des pertes extra-rénales dont la diarrhée est la cause la plus fréquente, et finalement à un shift intra-cellulaire. Les causes d'hypokaliémies secondaires au shift intra-cellulaire sont plus difficiles à diagnostiquer mais restent néanmoins importantes, et comprennent la stimulation beta-adrénergique, l'hyperinsulinisme, la prise de caféine et l'alcalose. La consommation abusive de cola mène à l'hypokaliémie par ces divers mécanismes, ainsi que par un mécanisme de diarrhée osmotique, et par une majoration des pertes rénales. Il est important pour le médecin clinicien, devant toute hypokaliémie réfractaire et inexpliquée, de poser la question au patient de sa consommation en cola.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant toute hypokaliémie réfractaire et d'origine indéterminée, poser la question au patient quant à sa consommation en soda.

RÉFÉRENCES

1. Ferrazzoli *et al.* A cola-induced hypokalemic rhabdomyolysis with electromyographic evaluation: A case report, *SAGE Open Med Case Rep.* 2017; 5: 1-4.
2. Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, *et al.* Hypokalemia-induced rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2014; 9: 487-488.
3. Tsimihodimos V, Kakaidi V, Elisaf M. Cola-induced hypokalaemia: pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 900-902.
4. Passmore AP, Kondowe GB, Johnston GD. Caffeine and hypokalemia. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 468.
5. Arnaud MJ. The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res.* 1987; 31: 273-313.
6. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med.* 1990; 41: 277-88
7. Ak, *et al.* Excessive cola-based drink consumption as a criminal for hypokalemia and rhabdomyolysis. *Marmara Med J.* 2016; 29: 121-123.
8. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 819-28.
9. Buridi A, Corman L, Redinger R. Hypokalemic nephropathy and nephrogenic diabetes insipidus due to excessive consumption of a soft drink. *South Med J.* 1998; 91: 1079-82.
10. Katerinis I, Fumeaux Z, *et al.* Hypokaliémie, diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse.* 2007; 3:579-582.

Note :

Les deux premiers auteurs ont contribué de façon égale à la rédaction de cet article

AFFILIATIONS

1. Service de médecine interne. Clinique Saint Pierre, 1340 Ottignies, Belgique.
2. Service de médecine interne générale. Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique.
3. Service de gastro-entérologie. Clinique Saint Pierre, 1340 Ottignies, Belgique.

CORRESPONDANCES

Dr. JEAN HENRY

Grand Hôpital de Charleroi
Médecine Interne
Rue Marguerite Depasse, 6
B-6060 Charleroi, Belgique
jean.henry@student.uclouvain.be

Dr. EUGÉNIE LAGNEAUX

Cliniques universitaires Saint-Luc
Médecine Interne
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
elagneaux@gmail.com

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

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr). Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. **Solution isotonique, incolore et limpide.** **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose 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. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. **Insuffisance rénale** : L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. 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. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. 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. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'un des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement

1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. **Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3** : Très fréquent : hypoglycémie. Fréquent : diminution de l'appétit, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. Peu fréquent : urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éructations, flatulences, lithiase biliaire, cholestyryte, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), œdèmes périphériques. **Description de certains effets indésirables** : **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. **Effets indésirables gastro-intestinaux** : Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. **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) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Lipodystrophie** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. **Fréquence cardiaque augmentée** : Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence

cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de 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/114/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 09/2018.

Xultophy® 1 fois par jour¹

Taking progress a step further

avec supériorité confirmée vs insuline glargine U100 chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous insuline basale sur les paramètres HbA_{1c}, poids et hypoglycémie.^{1,2*}

Maintenant aussi
REMBOURSÉ après
AR **GLP-1** †

Xultophy®

insulin degludec /liraglutide
[rDNA origin] injection

Réduction
de l'HbA_{1c}
1.8% vs 1.1%^{1,2†}

Perte de poids
et différence de
3,2 kg^{1,2†}

Hypoglycémie
57% en moins^{1,2†}

Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 stylo¹



changing
diabètes®

novo nordisk®

commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. **Insuffisance rénale** : L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. 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. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. 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. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'un des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement

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

Références : 1. Xultophy® résumé des caractéristiques du produit. Septembre 2018. 2. Lingvay I, Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(9):898-907.

* Etude de phase 3, multinationale et multicentrique de 26 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles, de conception «treat-to-target», effectuée dans 10 pays chez des sujets atteints de diabète de type 2 contrôlés de manière inadéquate sous insuline glargine U100 (20-50U) et metformine (≥ 1500 mg/dl) avec une HbA_{1c} comprise entre 7% et 10% et un indice de masse corporelle de 40 ou moins. Randomisation 1 : insuline dégludec/liraglutide (n=278) ou insuline glargine (n=279) avec une titration 2 fois par semaine jusqu'à un objectif de glucose de 72 à 90 mg/dl. † vs insuline glargine U100 (U100 = 100 unités/mL). ‡ www.inami.be juillet 2019. AR GLP-1: Agoniste des Récepteurs du GLP-1.

Prise en charge de l'hypercalcémie : à propos d'un cas d'hypercalcémie secondaire à un syndrome de Richter hodgkinoïde

Charlotte Lepere (1), Jean-Cyr Yombi (1), Eric Van den Neste (2), Philippe D'Abadie (3), Halil Yildiz (1)

A rare cause of hypercalcemia

Hypercalcemia is a condition that must not be mistaken, because it can be life-threatening. Its severe form must be rapidly treated.

We present the case of 66-year-old man presenting with neurologic symptoms and cardiac alterations secondary to severe hypercalcemia. The diagnostic work-up revealed excessive production of calcitriol secondary to Richter's syndrome. After treatment of hypercalcemia and chemotherapy, the neurological symptoms and electrocardiographic changes completely disappeared. The aim of this article is to discuss the main etiologies of hypercalcemia, its clinical manifestations, and the principles of its management.

KEY WORDS

Hypercalcemia, lymphoma, malignancy, calcitriol

L'hypercalcémie est un trouble ionique qu'il ne faut pas méconnaître, et dont la prise en charge est urgente lorsqu'elle est sévère.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 66 ans, présentant une hypercalcémie avec symptômes neurologiques et répercussions cardiaques. Le bilan a mis en évidence un syndrome de Richter hodgkinoïde responsable d'une production excessive de calcitriol. Après traitement de l'hypercalcémie et chimiothérapie, l'évolution a été favorable avec une disparition des symptômes neurologiques et des modifications de l'électrocardiogramme. A la lumière de ce cas, nous rappelons les principales étiologies de l'hypercalcémie, les manifestations cliniques ainsi que les principes de la prise en charge.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hypercalcémie est un trouble ionique dont la symptomatologie est très variable, les étiologies nombreuses, et qu'il ne faut pas méconnaître, puisque dans les cas les plus sévères, elle peut engager le pronostic vital.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article souligne l'importance d'évoquer la possibilité d'une hypercalcémie en cas de symptômes neurologiques et rappelle que les troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme peuvent être secondaires à des troubles métaboliques et en particulier à une hypercalcémie.

What is already known about the topic?

- Hypercalcemia is a condition that can be life-threatening if not promptly treated. Its clinical presentations and etiologies are diverse.

What does this article bring up for us?

- This article highlights the urgent need to rule out hypercalcemia in case of symptoms, such as general weakness and neurologic disturbances. In addition, the article shows that electrocardiogram abnormalities may occur secondary to hypercalcemia.

INTRODUCTION

La symptomatologie de l'hypercalcémie est très variable (altération de l'état général, fatigue), mais les manifestations neurologiques (céphalées, confusion, apathie, fatigue musculaire, parfois crises convulsives et coma) et cardiaques de cette dernière sont peu connues. Nous rapportons le cas d'un patient présentant une hypercalcémie secondaire à une production excessive de calcitriol dans un contexte de syndrome de Richter hodgkinoïde. Cet article souligne l'importance de réaliser un ionogramme complet chez tout patient présentant une altération de l'état général et des troubles neurologiques inexpliqués, ou encore des anomalies de l'électrocardiogramme. En effet, méconnaître un diagnostic d'hypercalcémie expose le patient, lorsqu'elle est sévère, à des conséquences non négligeables puisque ce trouble ionique peut engager le pronostic vital.

CAS CLINIQUE

Un patient de 66 ans est admis aux urgences en raison d'une asthénie et d'une faiblesse généralisée évoluant depuis environ 3 mois, associées à des troubles de la marche. Le patient décrit une perte de force des quatre membres, responsable de chutes à plusieurs reprises.

Il avait par ailleurs présenté un mois auparavant un syndrome fébrile, ayant bien évolué après la prise d'amoxicilline-clavulanate. Une semaine avant son admission, il rapporte à nouveau des pics fébriles, objectivés jusque 39,4°C. En outre, le patient note une inappétence ainsi qu'une perte pondérale évaluée à 8 kilos en l'espace de 3 mois.

Le reste de l'anamnèse systématique est sans grande particularité, en dehors d'une dyspnée d'effort stable et d'une nycturie.

Son histoire médicale comprend principalement une splénectomie en mars 2017, dans un contexte de lymphome splénique. L'histologie avait démontré une infiltration de la rate par un lymphome marginal avec sécrétion de chaînes légères Kappa. Le patient ne prend aucun traitement chronique.

À l'examen clinique, nous relevons une franche bradypsychie ainsi qu'un net élargissement du polygone de sustentation.

La biologie d'admission en salle d'urgences révèle un syndrome inflammatoire, une légère insuffisance rénale (créatinine 1.39 mg/dl, urée 74 mg/dl) ainsi qu'une perturbation de l'enzymologie hépatique associant cytolysse et cholestase. L'hémogramme est normal.

Devant ce tableau dominé par des symptômes neurologiques, un scanner cérébral puis une ponction lombaire sont initialement réalisés, et ne démontrent pas d'anomalie.

Le bilan est complété par une résonance magnétique cérébrale qui reviendra également normale.

Une biologie exhaustive avec ionogramme complet met en évidence une hypercalcémie sévère, mesurée à 3,64 mmol/L (valeurs de référence 2,20 – 2,55 mmol/L). La parathormone est effondrée à 8 pg/ml (valeurs de référence 15 - 80 pg/ml). La PTHrp est indosable (< 20 pg/ml) et la 1,25 (OH)² vitamine D est majorée à 94,8 pg/ml (valeurs de référence 19,9 - 79,3 pg/ml).

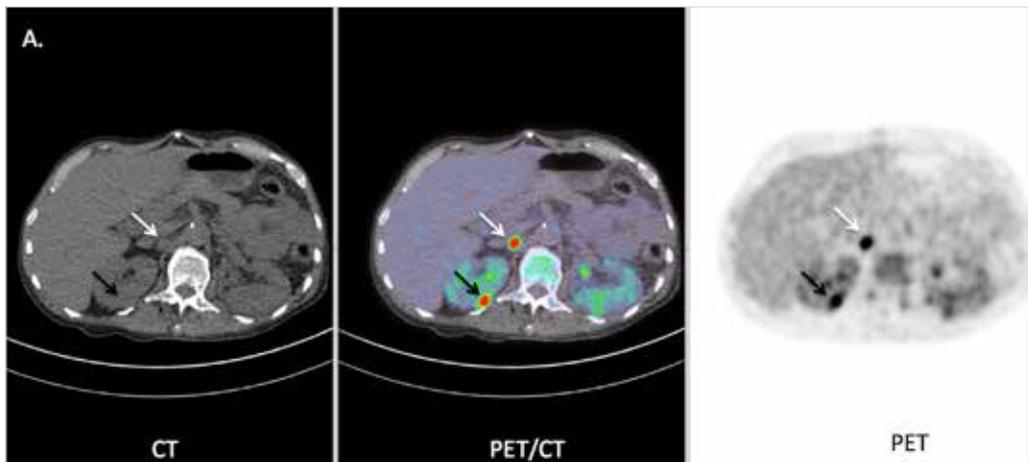
Un électrocardiogramme est réalisé. Celui-ci objective des troubles de la repolarisation ainsi qu'une onde J d'Osborn (Figure 1).

Le patient bénéficie par la suite d'un PET-scan, qui montre un hypermétabolisme ganglionnaire, médiastinal postérieur, médullaire ainsi qu'une hypercaptation rénale droite (Figure 2).

FIGURE 1. Électrocardiogramme du patient à l'admission



FIGURE 2. Coupes axiales du CT, de la fusion FDG PET/CT et du FDG PET au niveau de la région abdominale supérieure. Visualisation d'un implant tissulaire nettement hypermétabolique au niveau du cortex rénal droit (flèche noire ; SUV max : 11,9) et d'une adénopathie retro-péritonéale retro-cave (flèche blanche ; 1 x 1,9cm) également nettement hypermétabolique (SUV max: 9)



Une biopsie du rein droit est réalisée et l'analyse histologique est compatible avec un lymphome de Hodgkin.

Le diagnostic de syndrome de Richter hodgkinoïde sera finalement retenu, compliqué d'hypercalcémie sévère secondaire à une production de calcitriol.

La calcémie demeure stable après hyperhydratation intraveineuse, administration de furosémide et de biphosphonates, mais régressera après administration d'une corticothérapie systémique puis d'une chimiothérapie. Les anomalies de l'électrocardiogramme seront elles aussi corrigées.

HOMÉOSTASIE DU CALCIUM - HYPERCALCÉMIE : ÉTIOLOGIES, SYMPTOMATOLOGIE, PRISE EN CHARGE

Les valeurs normales de la calcémie totale chez l'adulte se situent entre 2,15 et 2,60 mmol/L (8,6 à 10,4 mg/dl) (1).

Le calcium sérique total est réparti en 3 fractions : 45 % lié à des protéines (en particulier l'albumine), 10 % complexé à des anions (phosphates, citrates, bicarbonates...) et 45 % est libre ou ionisé (fraction active).

La calcémie varie avec le pH et le taux d'albumine. L'alcalose diminue la proportion de calcium ionisé, tandis que l'acidose l'augmente. La calcémie corrigée se calcule à partir de la calcémie et de l'albuminémie :

Calcémie corrigée (mmol/L) = Calcémie mesurée + 0,02 x (40 - albuminémie en g/L).

Il est parfois utile de doser le calcium ionisé, en cas de troubles de l'équilibre acido-basique, et d'anomalie du taux de protéines par exemple.

La calcémie est régulée par divers intervenants. La parathormone augmente la calcémie, notamment en favorisant la résorption osseuse, la réabsorption rénale (au niveau du tube contourné distal) et intestinale de calcium, par conversion de 25 (OH) vitamine D en 1,25 (OH)2 vitamine D.

La vitamine D majore l'absorption intestinale de calcium

et favorise l'action de la PTH au niveau rénal. La calcitonine diminue la calcémie en permettant sa fixation au niveau osseux.

L'hypercalcémie est définie donc par un taux de calcium total supérieur à 2,6 mmol/l. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale dont le degré est fonction de la gravité du retentissement clinique. La découverte d'une hypercalcémie impose la réalisation d'un second dosage de confirmation, sans retarder le traitement s'il existe des signes menaçants (éliminer les erreurs de dosage et liées au prélèvement).

Les **causes d'hypercalcémie** sont nombreuses, mais l'hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies représentent 90 % des cas (2).

Les principales étiologies sont reprises dans le tableau 1.

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire est estimée à 1 - 7 cas pour 1000 adultes. Les données concernant la prévalence et l'incidence des autres causes d'hypercalcémie sont lacunaires. L'hypercalcémie liée aux néoplasies concernerait 2,7 % des patients présentant un cancer aux Etats-Unis (1).

Plusieurs mécanismes sous-tendent l'hypercalcémie en **contexte néoplasique**, faisant intervenir la production notamment de cytokines, de PTH related peptide (PTH-rp) ou de calcitriol (3,4).

L'hypercalcémie va donc résulter soit :

- d'une ostéolyse directe par invasion métastatique osseuse : cancer du sein, du rein, de la thyroïde, du poumon et myélome : PTH basse, phosphatases alcalines osseuses élevées, images radiologiques ostéolytiques ;
- d'une production de facteurs circulants « PTH like » : PTH related peptide (PTHrp) stimulant la résorption ostéoclastique de l'os : hypercalcémie humorale des affections malignes ou hypercalcémie paranéoplasique : PTH basse et PTHrp élevé. Les néoplasies les plus fréquemment en cause sont cancer du poumon, rein, sein et myélome ;

TABEAU 1. Principales étiologies de l'hypercalcémie

Pathologies de la parathyroïde	Hyperparathyroïdie primaire <ul style="list-style-type: none"> - Adénome (isolé ou multiples) - Hyperplasie - Carcinome Pathologies familiales MEN, hypercalcémie hypocalciurique familiale Hyperparathyroïdie tertiaire (IRC, après transplantation rénale). Parathyroïdes ectopiques.
Néoplasies	1. Production de PTH-rp 2. Ostéolyse locale (production de chémokines, cytokines et PTH-rp) 3. Production de calcitriol
Maladies granulomateuses (production excessive de calcitriol)	Sarcoïdose Tuberculose Maladies inflammatoires du tube digestif Lèpre Beryllose Histoplasmose
Médicaments	Intoxication au lithium Intoxication aux hormones thyroïdiennes Diurétiques thiazidés Milk-alkali syndrome (syndrome des buveurs de lait) Intoxication à la vitamine D Intoxication à la vitamine A
Autres pathologies endocriniennes	Hyperthyroïdie Phéochromocytome Insuffisance surrénalienne
Autres	Alitement / immobilisation prolongée Insuffisance rénale aiguë (et rhabdomyolyse)

- d'une production excessive de calcitriol par 1α hydroxylation non régulée de la 25 (OH) vitamine D : lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens ou pathologies granulomateuses.

L'hypercalcémie survient chez approximativement 13 % des lymphomes non-hodkiniens (LNH) et chez 5% des lymphomes de Hodgkin. Une élévation sérique de la $1,25$ (OH) $_2$ vit D est impliquée chez tous les cas de lymphome Hodgkinien et 30-40 % des LNH (5,6,7).

L'hypercalcémie paranéoplasique est un facteur de mauvais pronostic (8). L'association à des symptômes généraux (fièvre, anorexie, perte d'appétit), de même que l'installation rapide du trouble ionique doivent faire suspecter une néoplasie sous-jacente.

Les **manifestations cliniques** comprennent une anorexie, nausées et vomissements, asthénie, fatigue musculaire, constipation, douleurs abdominales, confusion, troubles de la conscience, polyurie et polydipsie (secondaires à un diabète insipide néphrogénique).

L'hypercalcémie plus chronique peut-être à l'origine du développement de calcifications viscérales, d'une ostéoporose, et notamment de la formation de lithiases rénales.

Les **modifications de l'électrocardiogramme** liées à l'hypercalcémie incluent un allongement de l'espace PR (jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire), l'apparition d'une onde J (onde de Osborn) à la fin du complexe QRS, un raccourcissement du segment ST et de l'espace QT, une élévation du segment ST, le développement d'une onde T biphasique ou un aplatissement de l'onde T, et rarement la survenue d'une fibrillation ventriculaire (9,10).

La gravité de l'hypercalcémie ainsi que sa rapidité d'installation déterminent l'urgence de la prise en charge.

Le **traitement** repose essentiellement sur l'hyperhydratation intraveineuse, l'administration de biphosphonates ainsi que le **traitement de la cause sous-jacente**.

En cas d'hypercalcémie sévère ($> 3,5$ mmol/L), une prise en charge intra-hospitalière est recommandée, et requiert une **hyperhydratation intraveineuse** consistant en l'administration de 3 à 4 litres de sérum physiologique par 24 heures. En effet, les patients présentant une hypercalcémie sévère sont souvent déshydratés en raison d'un diabète insipide néphrogénique et d'apports hydriques réduits (liés à l'anorexie, les nausées et vomissements, secondaires à l'hypercalcémie elle-même ou à la maladie sous-jacente, cancéreuse par exemple). Il convient cependant d'être vigilant quant à une possible surcharge volémique (en particulier en cas de pathologie cardiaque ou rénale) et au suivi de l'ionogramme (1).

Les **diurétiques de l'anse** doivent être utilisés avec prudence (1). En effet, si ces derniers permettent de majorer l'excrétion de calcium, ils peuvent potentiellement aggraver certains troubles ioniques ou l'état de déplétion volémique, lorsque utilisés à hautes doses.

Une revue de plusieurs études randomisées et méta-analyses a montré l'absence d'évidence (ou alors limitée) de l'utilisation des diurétiques de l'anse dans le traitement de l'hypercalcémie (11).

Les **biphosphonates** constituent un traitement de choix. Leur intérêt repose sur leur effet inhibiteur des ostéoclastes (favorisant l'apoptose de ces derniers). Chez les patients présentant une hypercalcémie, la résorption osseuse est en effet accrue, en raison d'une activation des ostéoclastes (1,8).

Le pamidronate (60 à 90 mg en 4 heures) et l'acide zolédronique (4 mg en 15 minutes dans 100 ml de sérum physiologique) ont prouvé leur efficacité dans cette indication (12,13). L'administration est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (clearance de créatinine < 30 ml/min).

Par ailleurs, la calcitonine permet un effet très rapide (dans les 2 heures) mais très court (tolérance dans les 2 jours), en inhibant la résorption osseuse et réduisant la réabsorption tubulaire rénale.

L'intérêt du Denosumab (anticorps monoclonal se liant au RANK-ligand, inhibant la maturation, l'activation et la fonction des ostéoclastes) a été étudié, et a pu montrer une diminution de la calcémie chez certains patients réfractaires à l'utilisation des biphosphonates (14). D'autres études sont nécessaires pour confirmer son intérêt.

Le recours à l'hémodialyse est parfois nécessaire dans les cas très sévères ou associés à une insuffisance rénale.

Enfin, **le traitement de la maladie sous-jacente est primordial**, et permet de réduire le taux sérique de calcium : arrêt des médicaments incriminés, intervention chirurgicale en cas d'hyperparathyroïdie primaire (ou plus rarement traitement calcimimétique par cinacalcet), chirurgie/radio/chimiothérapie en cas de maladies néoplasiques ou pathologies lymphoprolifératives.

Notons que l'utilisation de corticoïdes conduit à une inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et ainsi à une réduction du taux de calcitriol, dans les maladies granulomateuses ou lymphomateuses.

L'hypercalcémie maligne nécessite une surveillance et prise en charge dans une unité de soins intensifs.

CONCLUSION

Nous présentons le cas d'un patient dont la plainte principale était une bradypsychie, un élargissement du polygone de sustentation et de la fièvre. Le bilan met en évidence une hypercalcémie maligne secondaire à une production excessive de calcitriol dans le cadre d'un syndrome de Richter hodgkinoïde. L'évolution a été favorable après traitement de l'hypercalcémie et de la maladie hématologique. Après 6 mois de follow up, le patient va bien, et les symptômes neurologiques ont disparu.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant un tableau d'altération de l'état général associé à des symptômes neurologiques, il est capital d'évoquer la possibilité d'une hypercalcémie et de réaliser une biologie avec un ionogramme complet.

Par ailleurs, compte tenu des potentielles répercussions cardiaques du trouble ionique, il convient de réaliser un électrocardiogramme chez tout patient présentant une hypercalcémie.

Les étiologies de l'hypercalcémie sont nombreuses, mais l'hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies représentent 90 % des causes d'hypercalcémie. Une parathormone normale ou élevée nous orientera vers une pathologie parathyroïdienne. Si la parathormone revient effondrée, le dosage de la PTHrp et de la 1,25 (OH)₂ vitamine D sera utile.

La prise en charge relève de l'urgence en cas d'hypercalcémie sévère puisque celle-ci peut engager le pronostic vital, et repose avant tout sur l'hydratation intraveineuse, l'administration de biphosphonates et le traitement de la cause sous-jacente.

RÉFÉRENCES

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2723.
2. Potts JT Jr, Jüppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: *Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S*, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw-Hill, 2012:3096-120
3. Goldner W, *et al*. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016 May ; 12(5) : 426-32.
4. Turner JJO, *et al*. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):270-273.
5. Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2010;149:465-477.
6. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993;82:1383-1394.
7. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*. 1994;121:633-640.
8. Clines GA, *et al*. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):339-46.
9. Chorin E, Rosso R, Viskin S, *et al*. Electrocardiographic Manifestations of Calcium Abnormalities. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Jan;21(1):7-9
10. Patnaik S, Lai YK, *et al*. Just hypercalcaemia or acute ST elevation myocardial infarction? A review of hypercalcaemia-related electrocardiographic changes. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 21
11. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*. 2008; 149:259-63.
12. Kawada K, Minami H, Okabe K, *et al*. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:28-33.
13. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, *et al*. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer*. 1995;72:1289-93
14. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:141-7.

AFFILIATIONS

1. Département de médecine interne et de maladies infectieuses. Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
2. Département d'hématologie. Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
3. Département de médecine nucléaire. Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de médecine interne et de maladies infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Jean.yombi@uclouvain.be

Les perturbateurs endocriniens

Corentine Vanlier (1), Marie Baeck (1), Anne-Simone Parent (2), Christine Lafforgue (3), Caroline Peeters (1), Anne Herman (1)

Predictive factors of macroangiopathy in type 2 diabetic patients

We herein report on the "PEAU'se dermatologique" meeting focused on endocrine disruptors, which was held on October 22, 2018 and organised by the Department of dermatology of the Cliniques universitaires Saint-Luc.

Doctor AS. Parent first described the interactions taking place between endocrine disruptors and child development.

Next, Doctor CH. Laforge presented the legislation on endocrine disruptors and talked about absorption mechanisms.

Finally, the experts provided us with advice on how to limit exposure to and, thus, avoid the undesirable effects of these products.

KEY WORDS

Cosmetic products, endocrine disruptors, endocrinology, dermatology

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 22 octobre 2018, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux perturbateurs endocriniens.

Le docteur AS. Parent nous illustre tout d'abord les multiples interactions mises en évidence entre les perturbateurs endocriniens et le développement de l'enfant.

Le Docteur Ch. Lafforgue nous parle, quant à elle, de la sécurité des produits cosmétiques vis à vis des perturbateurs endocriniens qu'ils contiennent et de leur absorption.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les perturbateurs endocriniens sont un sujet d'actualité. Nous vivons dans une société industrielle qui utilise une grande quantité de matière plastique et de conservateurs. En modifiant notre comportement et nos achats nous pouvons avoir un impact sur notre exposition à ces perturbateurs endocriniens.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article nous montre les effets de ces perturbateurs endocriniens sur notre santé et sur l'environnement. Nous apprenons quelles sont les lois actuellement appliquées à leur égard et les vices qui en découlent. Finalement, il nous informe sur les filtres solaires et les plastiques à éviter dans notre vie de tous les jours.

What is already known about the topic?

- Endocrine disruptors have become a hot topic. In our industrial societies, we use a large amount of plastic and preservatives. By changing our behaviors and purchasing habits, we can definitely reduce our exposure to endocrine disruptors.

What does this article bring up for us?

- This article reports the effects of endocrine disruptors on both health and the environment. It informs us about the current legislation pertaining to them, highlighting its flaws. Finally, the article specifies which sunscreens and plastics should be avoided in our everyday life.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

AS. Parent

QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance exogène ou un mélange qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et qui, par conséquence, cause des effets négatifs dans un organisme intact, sur sa descendance ou des (sous) populations.

Leurs actions portent à la fois sur les humains mais également sur la faune.

QUI CELA TOUCHE-T-IL ?

Les fœtus et les nouveaux nés sont les plus sensibles à ces substances.

Les PE sont capables de modifier la méthylation des gènes, la synthèse, le transport, l'action ou le métabolisme d'une hormone. Ceux-ci peuvent alors agir en tant qu'agoniste oestrogénique, antagoniste androgénique, antagoniste thyroïdien ou agoniste PPAR- γ . Le développement ou la fonction de reproduction sont alors dérégulés. Leurs effets peuvent se manifester longtemps après exposition.

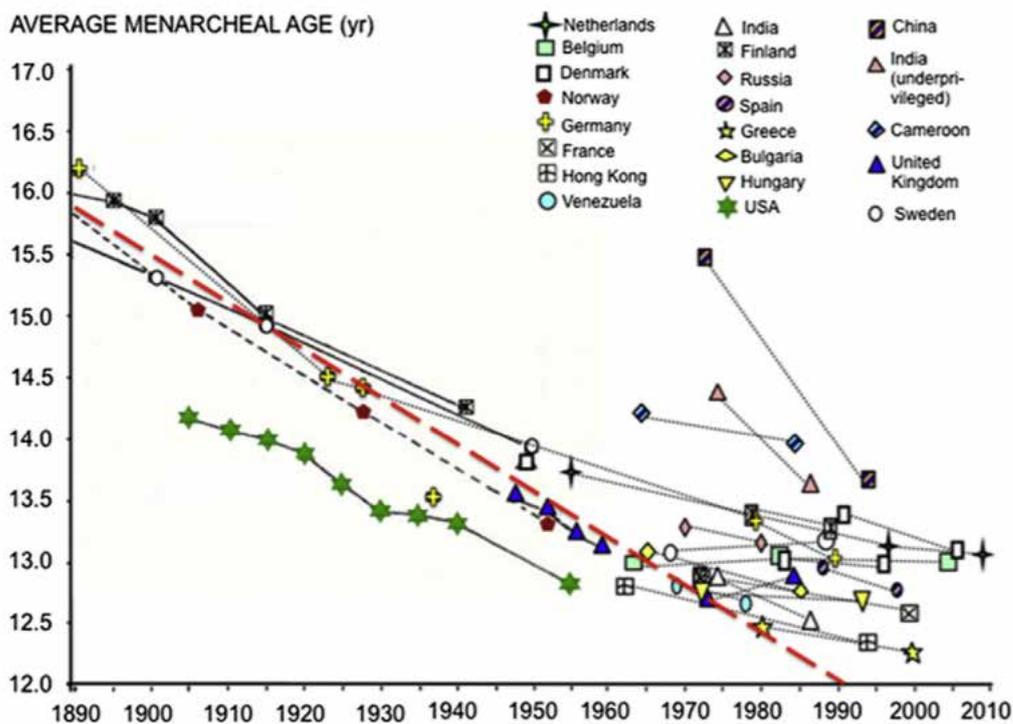
D'OÙ PROVIENNENT CES SUBSTANCES ?

On trouve des PE un peu partout dans notre environnement. Ils proviennent principalement de l'industrie (incinération, isolation, surfactants, agents de nettoyage), de l'agriculture (pesticides organo-chlorés, insecticides, herbicides, fongicides et phyto oestrogènes) ainsi que des produits à usage domestique (plastifiants, résines, plastiques, retardateurs de flammes, cosmétiques, contraceptifs).

QUELLE EST LA NATURE CHIMIQUE DES PE ?

Dans l'industrie, nous retrouvons principalement les dioxines et les biphényles polychlorés (PCBs). Les alkylphénols et le tributylétain sont utilisés dans les surfactants et produits de nettoyage. Alors que dans l'agriculture, les agents incriminés sont le méthoxychlor, dieldrine, lindane, chlordécone. Les phtalates et le bisphénol A sont utilisés dans les produits plastiques et les parabènes dans les cosmétiques.

ORIGINE	FONCTION	SUBSTANCES (exemples)
INDUSTRIE 	Incinération, isolation	Dioxines, biphényles polychlorés (PCBs)
	Surfactants, ag. nettoy.	Alkylphénols, tributylétain
AGRICULTURE 	Pesticides organo-chlorés, insecticides	DDT, méthoxychlor, dieldrine, lindane, chlordécone
	Herbicides, Fongicides	Atrazine, vinclozoline
	Phytoestrogènes (natur.)	Génisteine, coumestrol
USAGE DOMESTIQUE 	Plastifiants	Phtalates
	Résines, plastiques	Bisphénol A (BPA)
	Retardateurs de flamme	Biphényles polybromés (PBBs)
	Cosmétiques	Parabènes
	Contraceptifs	Oestrogènes synthétiques, DES



Parent AS et al, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2015

QUELS SONT LES EFFETS DES PE SUR LA SANTÉ ET L'ÉCONOMIE ?

Actuellement, il existe une augmentation de la production mondiale de ces substances chimiques. Nous sommes donc chacun exposés à un grand nombre de perturbateurs endocriniens. Certaines études ont démontré qu'ils diminuent le quotient intellectuel, induisent des déficits attentionnels, de l'autisme et de l'hyperactivité. L'exposition aux PE augmente également le risque d'obésité et de diabète de type 2.

Chez les femmes, les PE peuvent être un facteur de risque de cancer du sein, de fibromes utérins, d'endométriose ou encore de troubles de la puberté.

Chez les hommes, ils pourraient être une des causes de malformations génitales, de troubles de la puberté, d'infertilité, de cancer testiculaire ou prostatique.

Toutes ces pathologies ont donc un coût pour la société. Une étude a estimé celui-ci pour l'Union européenne à 157 milliards d'euros chaque année. Ceci ne serait que le sommet de l'iceberg. En effet, de nombreuses données sont actuellement manquantes sur l'impact de ces PE sur certaines pathologies telles que l'ostéoporose et la maladie de Parkinson. De même, tous les PE n'ont pas encore été étudiés.

QUELLES SONT LES PREUVES ACTUELLES DES EFFETS DES PE SUR NOTRE SANTÉ ?

Le Dr. AS. Parent a ensuite présenté quelques études sur les effets des PE sur la santé.

L'âge de la ménarche avance considérablement. Une étude de 2015¹, publiée dans le «*Frontiers in Neuroendocrinology*», comparant les données de nombreux pays met en évidence une tendance globale à l'avancement de la ménarche et ce dans l'ensemble des pays étudiés.

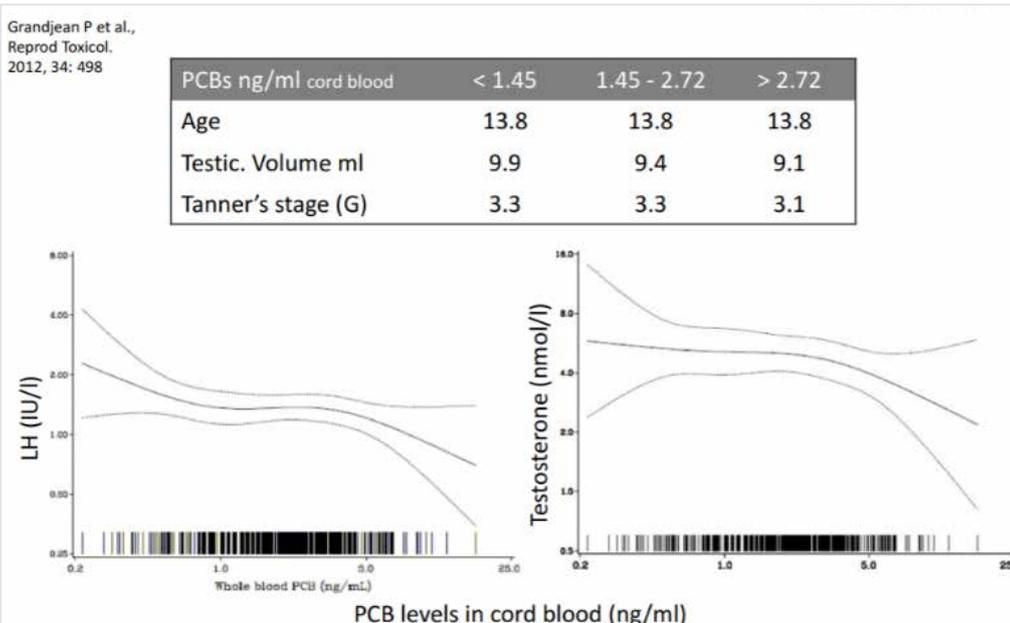
Biro FM *et al.* illustrent dans une étude de 2013 que l'âge du développement mammaire avance d'une manière similaire. Le Dr. AS. Parent a elle-même mis en évidence que l'exposition prénatale à des PE est le facteur qui augmente la probabilité d'atteindre le stade de tanner B2 à un âge plus précoce.

Une étude de 2012², publiée dans le «*Reproductive Toxicology*», montre une corrélation entre les taux de PCB's retrouvés dans le sang de cordon et les taux d'hormone lutéinisante (LH) et testostérone chez les garçons. En effet, plus la concentration de PCB's dans le sang de cordon est grande, plus le volume testiculaire de l'enfant diminue et diminuent les taux sanguins de LH et testostérone.

De façon plus inquiétante encore, E. Dutton et R. Lynn démontrent que le quotient intellectuel moyen des adolescents vivant dans des pays industrialisés diminue depuis ces trois dernières décennies.

1 Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents, Parent A.S., Franssen D., Fudvoye J., Gerard A., Bourguignon J.P., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2015.

2 Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls, Grandjean P. *et al*, *Reproductive Toxicology*, Vol 34, Issue 4, December 2012, Pg 498-503.

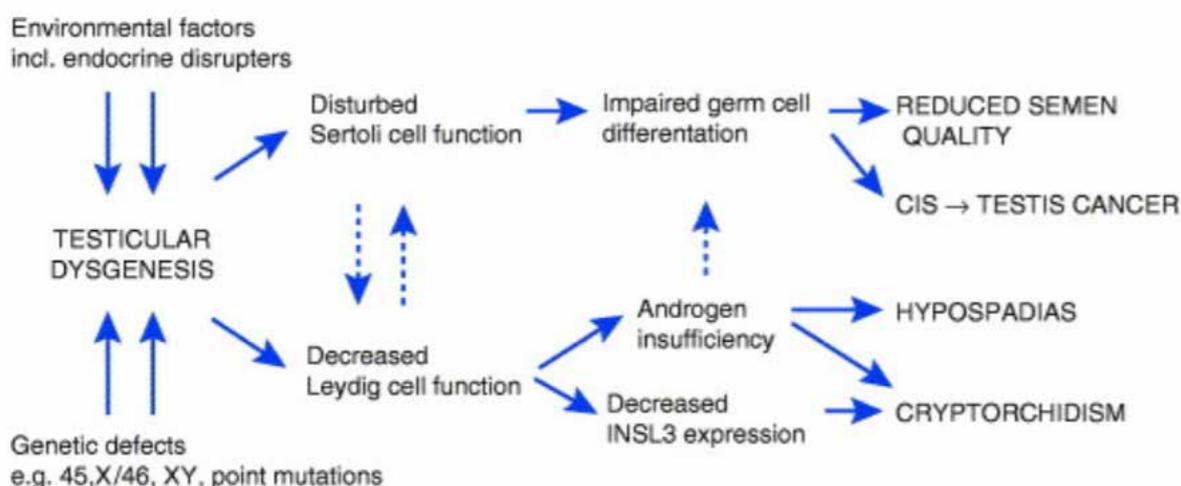


Une étude suédoise avait également prouvé en 2002 qu'il s'agit surtout de l'environnement des deux premières décennies de vie qui conditionne le risque de développer un cancer testiculaire dans la vie d'un individu. Être né en Suède influence l'incidence de cancer testiculaire indépendamment de la nationalité et des facteurs génétiques. Alors que s'installer en Suède après ses 20 ans est trop tard pour influencer l'incidence de cancer testiculaire chez un individu.

Cette théorie fut appuyée par la suite par Bay K *et al.* qui mettaient en évidence l'existence d'un syndrome de dysgénésie testiculaire. Celui-ci expliquait les tendances géographiques et temporelles des incidences du cancer

testiculaire, d'hypospade et de cryptorchidie. Le syndrome de dysgénésie testiculaire résulterait à la fois de facteurs génétiques et environnementaux engendrant un faible développement testiculaire. Chez les rats, il a été prouvé que l'exposition intra utérine à des PE engendre un syndrome de dysgénésie testiculaire-like. Cependant, ce lien est plus difficile à prouver chez les humains. La manifestation la plus fréquente de ce syndrome est une diminution de la qualité du sperme. Les patients avec un faible développement testiculaire sont plus à risque de développer un cancer testiculaire, celui-ci étant la manifestation la plus sévère de ce syndrome.

Testicular dysgenesis syndrome



QUELLES MESURES ADOPTER AFIN DE LIMITER NOTRE EXPOSITION AUX PE ?

De manière générale

- Éviter les bouteilles en plastiques, les canettes et les boîtes de conserve.
- Ne pas mettre les « tupperwares » au micro-ondes.
- Manger des produits frais, préférer les produits issus de l'agriculture biologique.
- Éviter les plastiques avec le sigle «7».
- Éviter les parabènes dans les produits cosmétiques.

De plus, quelques conseils peuvent être donnés aux femmes enceintes qui souhaitent limiter leur exposition aux PE

- Éviter l'utilisation d'insecticides ou de désodorisants dans la maison ou la voiture ainsi que de cosmétiques en grande quantité.

- Préférer les aliments et boissons dans des récipients en verres plutôt qu'en plastique.
- Ne pas réchauffer les aliments aux micro-ondes dans des récipients en plastiques.
- Limiter la consommation de viande ou de poissons prédateurs et se préoccuper des conditions d'élevage et de conditionnement.
- Laver les nouveaux vêtements avant de les porter.
- Postposer une éventuelle remise à neuf du mobilier ou des murs de son habitat.

Finalement, le Dr. AS. Parent attire notre attention sur les plastiques qu'il est préférable d'éviter d'acheter. Ce sont les emballages qui portent les chiffres 3, 6 et 7 qui sont les plus néfastes pour notre santé. Il est dès lors conseillé se tourner vers les produits portant les logos contenant les chiffres 1, 2, 4 ou 5.



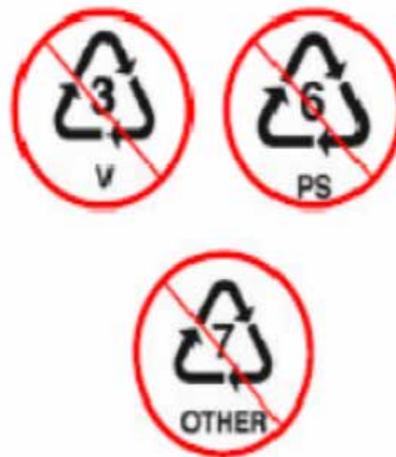
Growing Up Healthy
(212) 241-3185
Creciendo Saludable

Safer Plastics Plásticos Más Seguros



Growing Up Healthy
(212) 241-3185
Creciendo Saludable

Plastics to Avoid Plásticos Que Deben Evitar



Ch. Lafforgue

La loi européenne définit un produit cosmétique comme toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue exclusivement ou principalement des les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

Bien que la loi précise où le produit cosmétique est appliqué (il est appliqué SUR), cela n'implique pas que son action soit limitée à la surface. En effet, tout produit appliqué sur la peau peut pénétrer DANS la peau. Il s'agit donc d'une fausse idée reçue de croire qu'un produit cosmétique ne peut agir qu'à la surface de la peau et que s'il pénètre celle-ci, c'est un médicament.

Ce même règlement précise qu'un produit cosmétique, mis à disposition sur le marché, est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles compte tenu de sa présentation, son étiquetage, des instructions concernant son utilisation et son élimination ainsi que des informations émanant de la personne responsable.

Actuellement, nous savons que des perturbateurs endocriniens peuvent être retrouvés dans les produits cosmétiques. Or, les PE peuvent avoir des effets à vie voire même engendrer des conséquences pour les générations suivantes. Leurs effets sur notre système endocrinien sont difficilement prouvés car ils peuvent varier d'une molécule à l'autre et pour une même molécule, d'une espèce à l'autre. Bien que, comme l'illustre le Dr. AS. Parent, de nombreuses études suggèrent les effets négatifs de ces PE, nous manquons d'un modèle pour étudier l'effet exact de ces

molécules chez l'homme. La plupart des études sont menées chez l'animal et correspondent à une exposition orale aux PE. Il est difficile de savoir si ces molécules incluses dans les produits cosmétiques vont pénétrer dans l'épiderme et être résorbées.

Afin de juger de l'effet perturbateur endocrinien d'une molécule, des tests sont proposés par l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE). Il existe 5 niveaux d'investigation pour la détection des substances chimiques perturbatrices endocriniennes. Ceux utilisés actuellement ont été introduits depuis 2002 par l'EDTA (*endocrine disruptor testing and assessment task force*).

Au vu de ces données, un cadre réglementaire européen stricte (REACH, ECHA) a vu le jour afin de minimiser les risques des PE. Le REACH constitue un règlement au sujet de l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. La responsabilité de l'évaluation des risques est partagée entre les agences et les industriels. L'industrie doit fournir les données et une évaluation des risques des produits chimiques utilisés. Les pouvoirs publics ont ensuite la charge d'analyser et de vérifier ces informations.

En ce qui concerne les cosmétiques, la plupart des tests sont réalisés sur des larves de médaka. Ces tests stipulent que les mécanismes hormonaux des jeunes stades sont identiques à ceux de l'adulte et que ces mécanismes sont conservés au travers de l'évolution des espèces jusqu'à l'homme. Ces tests utilisent la transgénése qui met en évidence par fluorescence l'activité hormonale étudiée (oestrogénique, androgénique, thyroïdienne). L'objectif final est de mettre en évidence les réactions de l'organisme après l'exposition à des molécules suspectées.

- Niveau 1. Données existantes et modèles informatiques utilisés pour trier et classer les substances et les mécanismes par ordre de priorité
- Niveau 2. Essais *in vitro* renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
- Niveau 3. Essais *in vivo* renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
- Niveau 4. Essais *in vivo* renseignant sur les effets néfastes au niveau de l'organisme entier
- Niveau 5. Essais *in vivo* renseignant sur les effets indésirables des perturbateurs endocriniens sur le cycle de vie des organismes.

LES FILTRES SOLAIRES

Étant donné l'augmentation du nombre de cancers cutanés, les écrans solaires à hauts indices de protection sont vivement recommandés. Cependant, une grande quantité de ceux-ci est relâchée dans l'environnement aquatique à la fois par les nageurs enduits de photoprotecteurs que par les eaux usées des villes côtières.

Pour les coraux, la **benzophénone-3 (BP-3, oxybenzone)** est génotoxique car il entraîne des lésions de l'ADN. Il a également un effet perturbateur endocrinien sur ces espèces. Ce filtre solaire est un danger pour la conservation des récifs coralliens et menace leur adaptation aux changements climatiques.

Les **nanoparticules** tel que le nanodioxyde de titane (TiO₂), inhibe la reproduction d'un invertébré d'eau douce, le *Daphnia Magna*. Il diminuerait également la production d'œufs du poisson zèbre ainsi que la production de cocons des vers de terre. L'oxyde de zinc (ZnO), quant à lui provoque un blanchissement de corail complet et potentiellement irréversible. Les écrans minéraux contenant des nanoparticules sont donc plus nocifs que ceux sans nanoparticules.

Les **tinorbs S et M** ne semblent pas avoir d'effets endocriniens mais, étant récents, des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer leur innocuité. Il en est de même pour l'**avobenzone**.

Les filtres solaires suivants n'ont pas d'effet perturbateur endocrinien démontré à ce jour : **amoxilate, uvinul®A plus, octyl triazone, polysilicone-15 et methyl anthranilate**.

Il est donc recommandé de changer notre mode de consommation des filtres solaires pour la survie de l'environnement marin.

LES SILICONES

Les silicones sont utilisés dans les produits cosmétiques pour leurs propriétés lubrifiantes et adoucissantes. Ils sont facilement étalés sur la peau. Ils sont facilement identifiables de par leurs noms qui se terminent en « one », « conol » ou « siloxane ».

On retrouve notamment l'**octaméthylcyclotérasiloxane (D4)** et le **décapentylcyclosiloxane (D5)** dans certains produits cosmétiques, mais ils sont utilisés en quantité limitée dans les produits rincés du fait de leur risque environnemental. Ils sont peu, voir non biodégradables et seraient difficilement assimilables par les organismes qui les ingèrent. À partir du 31 janvier 2020, selon le règlement européen 2018/35 du 10/01/2018, les concentrations de D4 et D5 seront limitées à 0,1% dans les produits rincés. Une alternative est de remplacer ces silicones par des glycols ayant des caractéristiques similaires ainsi que des prix comparables.

LES POLYÉTHYLENES GLYCOLS (PEG)

Ils sont largement utilisés entre autre dans les produits cosmétiques pour leurs propriétés de solvants, d'humectants, d'agents tensioactifs et de solubilisants.

Ces molécules sont accusées d'être cancérogènes, d'être responsables d'allergies de contact et plus globalement d'être nuisibles pour la santé. De plus, leur production est très polluante et ils contaminent durablement l'environnement. On les reconnaît sur les emballages grâce à leur acronyme PEG ou par le suffixe « -eth » ou le préfixe « oxynol-« . Une étude a prouvé qu'ils ne pénètrent pas la peau saine mais qu'ils peuvent pénétrer une peau endommagée. L'application de produits cosmétiques contenant des PEG serait donc sans danger sur une peau saine mais est à éviter sur une peau lésée.

L'ALUMINIUM

Les sels d'aluminium sont employés en tant qu'antitranspirants. Il existe une controverse sur l'exposition à l'aluminium et le risque de développer des pathologies neurologiques en particulier la maladie d'Alzheimer. L'aluminium est également incriminé dans le développement du cancer du sein. Des particules d'aluminium ont été retrouvées à la fois dans des tissus mammaires sains et dans des tumeurs malignes. À ce jour, aucun lien de causalité n'est établi entre l'aluminium et le cancer du sein étant donné que les sources d'aluminium environnementales sont multiples.

La pierre d'alun est perçue comme une alternative or celle-ci contient de l'aluminium. Que cela soit de la pierre d'alun naturelle, extraite de roches ou de la pierre d'alun de synthèse, l'aluminium qu'elles contiennent a pour but de former un composé insoluble à la surface de la peau. Celui-ci ayant les propriétés astringentes et anti-odeurs recherchées.

LES PHTALATES

Les phtalates sont utilisés en tant que plastifiants de polychlorure de vinyl (PVC) afin de les rendre plus souples. Ils peuvent également avoir un rôle de fixateur tel que dans des colles, des vernis à ongles ou des laques. Les phtalates sont libérés en continu à partir des matières plastiques ce qui entraîne une contamination de l'air intérieur, de la poussière de maison ou de la nourriture.

Chez l'animal, il a été mis en évidence qu'une exposition à de fortes concentrations de phtalates pouvait faire baisser la fertilité, induire une atrophie testiculaire et réduire le poids des fœtus. Ils ont également un effet perturbateur endocrinien. Des anomalies du développement sexuel ont été observées chez le jeune rat mâle exposé in utero. Chez l'homme, les études restent contradictoires à ce sujet.

Des corrélations significatives entre les taux urinaires de certains phtalates recueillis chez des femmes et la quantité de produits cosmétiques utilisés sont mises en évidence. Mais aucune donnée toxicologique actuelle n'indique que le niveau d'exposition aux phtalates dans les produits cosmétiques représente un risque pour la santé.

Dans les produits cosmétiques, les phtalates proviennent principalement de l'interaction contenant-contenu à la fois lors du stockage des matières premières mais aussi lors du conditionnement du produit fini.

L'ETHYLENE-DIAMINE-TETRAACETATE (EDTA)

L'EDTA est une substance permettant d'améliorer la stabilité et l'aspect des produits cosmétiques. Il est connu pour être responsable d'eczéma de contact. Chez les rats, lorsqu'il est administré à fortes doses chez des mères, il entraîne des malformations chez le fœtus voir même une mort in utero. Peu de données sont disponibles concernant ses effets cancérigènes ou sur la reproduction chez l'homme.

À ce jour, aucune réglementation n'existe concernant sa concentration dans les cosmétiques.

LE TRICLOSAN

Le triclosan est un conservateur retrouvé dans les produits cosmétiques pour son effet antibactérien et antimicrobien. Il traverse la barrière cutanée et est retrouvé dans les urines. Il aurait des effets perturbateurs endocriniens chez l'animal mais rien n'est prouvé, à ce jour, chez l'homme. Au vu de cette potentielle toxicité, la réglementation européenne limite sa concentration à 0,3% dans les produits cosmétiques.

LES FORMALDÉHYDES ET LIBÉRATEURS DE FORMOL

Il a été prouvé que le formaldéhyde est cancérigène pour l'homme. Sa concentration dans les produits cosmétiques est dès lors réglementée et son utilisation pratiquement abandonnée. La concentration maximale autorisée en formaldéhyde libre est de 0,2%. L'étiquetage avec la mention « contient du formaldéhyde » doit être indiqué si la concentration dépasse 0,05%. Cependant, plusieurs libérateurs de formaldéhyde sont admis dans les cosmétiques.

LES CONSERVATEURS

Actuellement, suite à une contrainte essentiellement médiatique, de nombreux produits voient le jour avec un étiquetage « sans conservateurs ». Ce marketing des « sans » où fleurissent les « sans parabènes », « sans huiles végétales », etc. . . , tente de nous vendre du vide au lieu de nous indiquer ce que contiennent réellement ces produits.

En ce qui concerne les « sans conservateurs », les conservateurs en question sont remplacés par des antiseptiques. À leur sujet, aucune limite de concentration européenne n'a encore vu le jour. De ce fait, les industries les utilisent en remplacement dans la mesure où ils ne sont pas (encore) listés comme substances interdites. Aucune étude n'a étudié jusqu'à présent les effets de ces antiseptiques sur notre flore cutanée et l'acquisition de potentielles résistances.

Des alternatives telles que l'utilisation de substances végétales ou un changement de packaging constitué de monodoses sont envisagées. Cependant, ces solutions ne sont pas dénuées non plus de risques et d'inconvénients.

En conclusion, tout produit cosmétique utilisé entraîne des modifications des caractéristiques biologiques du tégument (teneur en eau, cohésion cornéocyttaire, état de surface, . . .).

Dès lors, les principales recommandations que nous donnent les oratrices sont :

- de limiter les contenants en plastiques un maximum ;
- de diminuer l'utilisation des produits cosmétiques durant la grossesse afin de diminuer l'exposition du fœtus aux PE ;
- de bien choisir son écran solaire et de le renouveler chaque année.

AFFILIATIONS

- (1) Service de dermatologie, Cliniques universitaires St-Luc, Bruxelles
- (2) Dermopharmacologie et cosmétologie, Université Paris sud-Paris Saclay, Paris
- (3) Service d'endocrinologie pédiatrique, Université de Liège, Liège

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

Tremfya	PP 6% TVA incl.	BO	BIM
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.175,66	€ 12,10	€ 8,00

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées (≥ 65 ans):** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées versus placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: **Très fréquent:** Infections des voies respiratoires supérieures.

Fréquent: Gastro-entérite; Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. Affections du système immunitaire: **Peu fréquent:** Hypersensibilité. Affections du système nerveux: **Fréquent:** Céphalée. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Urticaire; **Peu fréquent:** Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Erythème au site d'injection; **Peu fréquent:** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables:** **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be) **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

LIFE CHANGES

You don't prescribe a treatment, you prescribe a first kiss

NOUVEAU One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS

Tremfya | One-Press

Tremfya (guselkumab)

Tremfya: traitement pour les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont éligibles à un traitement systémique.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Janssen.

1. SmPC Tremfya.

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



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).

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 par email à la rédaction :

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).

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

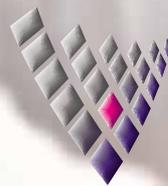
Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle, Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle, Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte, Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs (s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg, SCA : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg : Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou** : La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : Prévention des AVC et des embolies systémiques : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg : Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, plus de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou des EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : **Posologie jours 1-21** : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; **posologie jour 22 et suivants** : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Reais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **Reais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg** : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut continuer à l'élevation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Reais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrié l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Reais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. - Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes. Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioversion **ou pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronarienne percutanée) avec pose de stent** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est pour usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si 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, hémorragie intracranéenne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranéennes ou intracérébrales. 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, édoxaban, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du plus récent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, EP et prévention des récurrences** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 10 mg du jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés les plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,8% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 29 par 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MeDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/10 ; peu fréquent \geq 1/1 000, $<$ 1/100 ; rare \geq 1/10 000, $<$ 1/1 000 ; très rare $<$ 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* : **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de fréquence correspondant) (fréquent), Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire (rare), Thrombopénie (peu fréquent), **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (dont œdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques (très rare), **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent), hémorragie cérébrale et intracranéenne, syncope (peu fréquent), **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent), **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent), **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent), **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis; hémoptysie (fréquent), **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent), **Affections hépatobiliaires** : Elevation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation des γ -GT* (peu fréquent), ictere, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare), **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent), urticaire (peu fréquent.) (Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare), **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités* (fréquent), hémarthrose (peu fréquent), hémorragie musculaire (rare), syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée), **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urétral (dont hématurie et mictionné)*, insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent), insularité rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperpuffation (fréquence indéterminée), **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre*, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent), sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé* (rare), **Investigations** : élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase* (peu fréquent), **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire* (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronarienne percutanée). * Une approche sélective prédefinit le recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/ des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hyperpuffation, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **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, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40i 40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedreugreacties@agg.afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg - E-mail : pharmacovigilance@ms.état.lu - Site internet : http://www.sante.public.lu/fr/polluce/sante/santemestre-sante/direction-santel-pharmacie-medicaments/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **NUMÉRIQUE DE LAutorISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉRIQUE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/021-010, EU/1/08/472/022 ; EU/1/08/472/042-045 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 07/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu PP-XAR-BE-000000000000000000



Xarelto[®]
rivaroxaban



Pour vous et pour votre patient FA* diabétique
**la survie est l'objectif
le plus important**



* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge 75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.
1. HR 0,80 (95% CI, 0,65-0,99).
2. Bansilal S. et al.; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.

Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain



Interview
Le Pr. Alfred Bernard, à la pointe de la toxicologie

Art et médecine
Keith Haring

Cérémonie de proclamation
183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain



SOMMAIRE

EDITORIAL

Dominique Pestiaux, Jean-François Deneff 493

INTERVIEW

Le Pr. Alfred Bernard, à la pointe de la toxicologie
Maurice Einhorn 495

CÉRÉMONIE DE PROCLAMATION

183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain
Discours du Pr. Dominique Vanpee 498
Discours du Pr. Vincent Blondel 500
Discours des délégués 501
Prix de l'Association des Médecins
Alumni et Louvain Médical 504

ART ET MÉDECINE

Keith Haring
Chantal Daumerie 507

LIVRES LUS

Petite philosophie de la transformation digitale
ou comment (re)découvrir l'art du zigzag
de Luc De Brabander
Jean-claude Debongnie 508

Comme chaque année nous publions quelques photos et discours de la cérémonie de proclamation de la 183^{ème} promotion des médecins. Comme le précise le doyen honoraire Dominique Vanpee dans son discours : « *Le monde est en pleine évolution, les jeunes sont de mieux en mieux, et ce à juste titre, sensibilisés aux modifications climatiques et environnementales. Vous, jeunes médecins, allez être de plus en plus confrontés aux contraintes socio-économiques grandissantes et pesant de plus en plus sur les soins de santé. C'est notre société toute entière qui est en pleine mutation. La médecine n'y échappe pas et entre dans une nouvelle ère à laquelle la faculté ne vous a probablement pas assez sensibilisés.* »

Par ailleurs, nous proposons dans ce numéro une interview du professeur Alfred Bernard, récemment émérite, et qui a consacré sa carrière à la recherche dans le domaine de la toxicologie et de l'environnement.

Ces questions climatiques et environnementales sont d'actualité et, chaque jour, de nouvelles informations alarmantes sont diffusées dans les médias. Difficile de séparer « le bon grain de l'ivraie » dans ce qui est scientifique et les fake news.

Le NEJM dans un éditorial récent considère « *les changements climatiques comme une urgence pour la santé.* »⁽¹⁾

Le Lancet⁽²⁾, dans un dossier publié en 2018 sur la santé en lien avec la pollution, décrit la contribution des facteurs de risque liés à l'environnement. La pollution est la cause de 9 millions de décès prématurés en 2015 dont 92% dans les pays à revenus faibles et moyens. Le graphique ci-dessous illustre que la contribution de la pollution aux décès liés aux maladies les plus fréquentes est très

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

COMITÉ DE RÉDACTION

Martin Buyschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

importante. Les auteurs considèrent les changements climatiques comme « *la plus grande menace pour la santé mondiale du XXIème siècle* ».

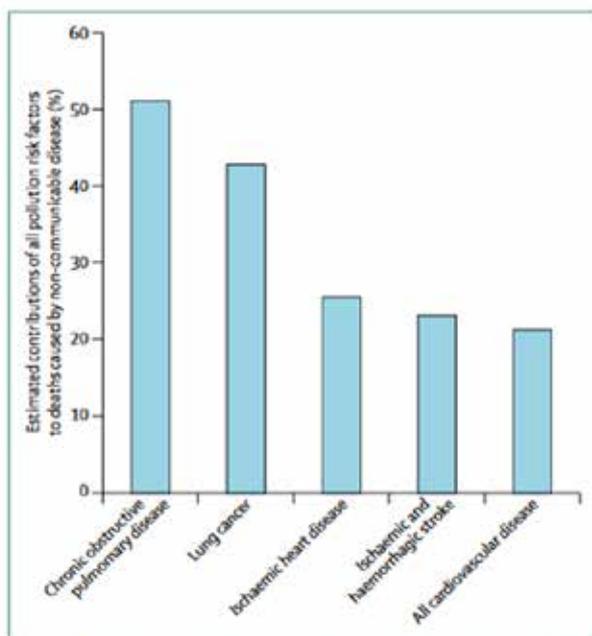


Figure 6: Estimated contributions of all pollution risk factors to deaths caused by non-communicable diseases, 2015
 GBD Study, 2016.⁴⁹

L'évolution des enjeux environnementaux et climatiques nous oblige à repenser notre rapport au monde et engage notre responsabilité sociale.

Depuis 2017, il existe un Réseau International Francophone de Responsabilité Sociale en Santé (RIFRESS, www.rifress.org). Celui-ci a décidé d'organiser en collaboration avec l'UCLouvain son prochain congrès à Bruxelles en 2020 sur le thème : « *Responsabilité Sociale en Santé et Développement durable : les défis de l'avenir. Quelle contribution pour la politique, l'académique, le professionnel, le citoyen ?* ».

Par ce congrès, le RIFRESS entreprend une réflexion et incite à l'action auprès des principaux acteurs de santé : institutions académiques, organismes de santé, professionnels de santé et société civile afin qu'ils prennent conscience des grands enjeux de santé et adaptent leurs missions pour un meilleur impact sur la santé des citoyens et de la société.

Cet éditorial est une première invitation à collaborer et participer activement à ce congrès international qui aura lieu du 7 au 10 octobre 2020. « *Save the date* » !

Humboldt, au 18^{ème} siècle écrivait déjà : « la course aux richesses exerce une influence non seulement sur la structure des sociétés mais aussi sur la nature. L'homme sème la destruction partout où il met les pieds ». Les mises en garde sur la préservation de l'environnement ne datent donc pas d'hier et les conséquences aujourd'hui sont bien visibles.⁽³⁾

Dominique Pestiaux, Jean-François Deneff



(1) Solomon C. and La Rocque R. Climate change- A health emergency. N.Eng.J.Med. 380; 3 January 17, 2019. 209-11.

(2) Landrigan P. and al. The Lancet Commission on pollution and health. The Lancet 2018; 391: 462-512

(3) Wulf Andrea. L'invention de la nature. Les aventures d'Alexander von Humboldt. Les éditions noir sur blanc. 640 pages.

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée : Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonuré à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé avec biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse), Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resurcage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole; déconseillé : phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé : danazol; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE* :** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : l'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompt le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'arythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex. avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a regressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57 - 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 *Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 03 16. **DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 01/07/2019.

Le Pr. Alfred Bernard, à la pointe de la toxicologie

« Expert incontesté en toxicologie, le Pr. Bernard n'hésite guère à bousculer certaines de nos certitudes »



Avec plus de 500 publications à son actif, fréquemment dans des revues prestigieuses, le Pr. Alfred Bernard, professeur émérite à l'UCLouvain, directeur de recherche au FNRS, est expert incontesté en toxicologie et, loin du prêt-à-penser, n'hésite pas à bousculer certaines certitudes de notre époque pour fasciner son auditoire.

C'est avec un cursus initial quelque peu atypique dans sa polyvalence qu'Alfred Bernard est devenu un véritable pilier de la toxicologie au niveau national, mais également international. Il démarre en effet son cursus à la faculté d'agronomie par des études de bioingénieur, qu'il termine en 1976, à la suite desquelles il entreprend un doctorat consacré à la toxicité rénale du cadmium. Pendant son doctorat, il complète sa formation avec un master en sciences médicales, ce que faisaient habituellement les médecins à l'époque lorsqu'ils souhaitaient mener une carrière dans la recherche. Il conclut enfin ses études avec une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, ce qui lui permet de donner cours aux facultés de médecine, de pharmacie et des bioingénieurs de l'UCLouvain pendant plus de 30 ans et aussi de se retrouver directeur de recherche FNRS, chargé de cours puis professeur à l'UCLouvain. Le sujet principal de ses activités de recherche est le développement et l'application de biomarqueurs pour évaluer l'impact de l'environnement sur la santé, aujourd'hui un thème d'une actualité brûlante s'il en est, plus particulièrement pour ce qui est des risques chimiques et physiques. Il a mené dans ce contexte de nombreuses études expérimentales, cliniques et épidémiologiques. Il s'agissait fréquemment d'évaluer les risques d'intoxication dans l'industrie ou l'environnement par les métaux lourds, comme le cadmium, ou par des polluants de l'air comme l'ozone, les particules fines ou l'amiante. Alfred Bernard s'est aussi occupé du problème des risques liés aux dioxines dégagées au niveau des incinérateurs de déchets ménagers, une question qui s'est retrouvée au centre de l'actualité en Belgique à la fin des années '90 en particulier avec la survenue de la crise de la dioxine. « Il n'était toutefois pas simple de pouvoir mener

ces études sur les dioxines parmi la population générale, car leur coût était très élevé, de l'ordre du million d'euros ». Pour ce qui est de la mémorable « crise dioxine » les travaux menés par le Pr. Bernard et son équipe ont abouti à la conclusion de risques sanitaires improbables pour la population générale. Cette conclusion allait à l'encontre du vent de panique qui a soufflé à l'époque sur le pays, certains « experts » ayant évoqué une véritable hécatombe de cancers : « Pour qu'il y ait eu un problème réel de santé il aurait fallu ingérer une trentaine de poulets parmi les plus contaminés, ce qui aurait pu entraîner un doublement de la charge corporelle en dioxines. Ce scénario était d'autant moins envisageable que ces poulets ou poules très contaminés présentaient des signes d'intoxication et n'avaient dès lors pas été commercialisés. Cette surexposition, si elle s'était concrétisée, revenait en quelque sorte à remonter le temps d'une dizaine d'années puisque depuis les années 1980 la charge corporelle en dioxines de la population générale en Belgique était en constante diminution de l'ordre de 8% par an ». Au lendemain de la publication de ces conclusions dans la prestigieuse revue *Nature*, la Commission européenne levait l'embargo sur les exportations belges de produits alimentaires. Et au fond si l'on y réfléchit bien, cette « crise dioxine » aura été bénéfique pour la sécurité alimentaire des belges car elle a débouché sur la création de l'agence fédérale de sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) et elle aura mis un terme à des pratiques dangereuses de recyclage alimentaire.

En ce qui concerne les risques alimentaires, Alfred Bernard rappelle que la consommation régulière de fruits et de légumes a un effet protecteur bien connu malgré la présence de résidus de produits phytosanitaires. Cet effet protecteur est connu depuis plus de 40 ans à une époque où l'on utilisait des pesticides plus toxiques. Les études épidémiologiques prospectives menées depuis lors démontrent que consommer plus de cinq portions de fruits et légumes par jour réduit d'environ 30% les risques de cancer et de maladies cardiovasculaires. On se référera à cet égard au compte rendu d'une conférence d'Alfred Bernard qui portait le titre très parlant de « *Nos poisons quotidiens : sommes-nous tous intoxiqués et/ou manipulés* ». Il y rappelle notamment qu'il convient de ne pas confondre les notions de **danger** (ou de toxicité) et de **risque**. Le danger correspond aux propriétés toxiques des substances mises en évidence chez l'homme ou l'animal. Le risque, en revanche, correspond à la probabilité que ces propriétés entraînent des effets toxiques en fonction de la voie d'exposition, des doses absorbées et de l'âge du sujet exposé. On ne peut justifier, en fonction de cela, des paniques comme celle, récente, autour du glyphosate, à propos de laquelle il parle de « *saga politico-scientifique* ».

Si cet herbicide peut comporter des risques pour les professionnels qui le manipulent sans précaution, il n'est en revanche guère dangereux pour les consommateurs ou les populations vivant à proximité de champs traités. Aux États-Unis, l'agence de protection de l'environnement (EPA) a d'ailleurs tout récemment interdit la mention « *peut provoquer le cancer* » sur les préparations commerciales d'herbicides à base de glyphosate, estimant que cette mention était scientifiquement non fondée. « *Tirer par exemple la sonnette d'alarme pour les traces de pesticides détectés dans l'air ambiant en périodes d'épandage est totalement absurde car les concentrations mesurées ne sont que de quelques nanogrammes par m³, soit des concentrations plusieurs centaines de fois inférieures à celles du benzène (un cancérigène avéré pour l'homme) dans l'air ambiant de nos villes et campagnes* ». Le réel problème de l'usage agricole de produits phytosanitaires est l'impact environnemental et notamment l'inévitable contamination des nappes phréatiques et surtout les multiples atteintes à la biodiversité dans le règne animal et végétal !

Un problème largement méconnu : les effets du chlore dans les piscines

Le Pr. Bernard évoque par contre un problème largement négligé, voire ignoré et sur lequel il a abondamment travaillé et publié, qui est celui du chlore dans les piscines désinfectées par chloration. En étudiant des populations d'enfants et d'adolescents recrutés via les écoles, nous avons observé que la fréquentation régulière de piscines chlorées, publiques ou privées, favorisait le développement de l'asthme chez les sujets atopiques. En cas d'exposition très précoce pendant la petite enfance, la fréquentation de piscines chlorées est également associée à un risque accru de sensibilisation allergique (surtout aux acariens) et ce même en l'absence d'antécédents d'allergies chez les parents. Ces observations confortées par plusieurs études épidémiologiques indépendantes suggèrent que l'exposition très précoce à l'air des piscines chlorées interagit non seulement avec l'atopie pour augmenter le risque d'asthme mais interagit également avec l'exposition aux aéro-allergènes pour faciliter le développement de l'atopie elle-même. Ces risques d'asthme et d'allergies résultent très probablement de l'action irritante sur les voies respiratoires des sous-produits de chloration que les baigneurs inhalent activement sous forme de gaz (trichloramine ou trichlorure d'azote) ou d'aérosols (chlore libre et mono- et dichloramine). Ces sous-produits de chloration sont générés lorsque le chlore réagit avec les matières organiques apportées par les baigneurs via l'urine, la salive et la sueur.

En 2003, une étude norvégienne (Nystad *et al. Acta Paediatr*) a attiré l'attention sur le risque accru d'infection respiratoire et d'otite moyenne lié à la pratique des bébés nageurs, une pratique naguère fort en vogue. Une étude de l'équipe du Professeur Bernard publiée, elle, en 2010 (Voisin *et al. Eur*

Resp J) confirmait le risque accru de bronchiolite chez ces bébés nageurs. Deux ans plus tard, c'est un risque augmenté de dermatite atopique que mettait en évidence une autre étude supervisée par Alfred Bernard (Chaumont *et al. Env Res*). Ces problèmes peuvent d'ailleurs survenir avec un nombre de séances de natation assez limité. On peut également évoquer au sujet du chlore les problèmes liés à l'exposition domestique à l'eau de Javel ou, plus encore, à certains accidents industriels. Les travaux d'Alfred Bernard suggèrent de plus un impact négatif de ces sous-produits de chloration sur la fonction testiculaire évaluée sur la base de l'inhibine B sérique, un marqueur du nombre de cellules de Sertoli qui détermine la taille des testicules et la production de spermatozoïdes chez l'adulte. Cet effet n'a été observé qu'en association avec les piscines publiques. L'explication réside sans doute dans le fait que l'eau de ces établissements est très polluée par les matières organiques apportées par les baigneurs et donc par des résidus de chloration reprotoxiques facilement absorbés au travers du scrotum.

Tous ces risques ont été confirmés dans le cadre d'études diverses. L'une d'entre elles menée par le Pr. Bernard a confirmé l'existence d'altérations persistantes des barrières épithéliales du poumon profond chez des adolescents ayant fréquenté des piscines chlorées pendant leur enfance (Bernard *et al. Am J Resp Crit Care Med* 2015). « *On a pu mettre au point, avec une équipe où travaillait notamment le Pr. Cédric Hermans (hématologue aux Cliniques Saint-Luc), un nouveau test permettant d'évaluer de manière non-invasive l'intégrité épithéliale du poumon profond. Ce test – à présent commercialisé – consiste à doser dans le sérum une petite protéine appelée « club cell protein ou CC16 », sécrétée*

“ *On a pu mettre au point un nouveau test permettant d'évaluer de manière non-invasive l'intégrité épithéliale du poumon profond. Ce test consiste à doser dans le sérum une petite protéine appelée « club cell protein ou CC16 », sécrétée par les cellules club connues pour leur grande sensibilité aux polluants de l'air.* ”

par les cellules club connues pour leur grande sensibilité aux polluants de l'air. En raison de son caractère non-invasif, ce test peut être utilisé dans des études épidémiologiques menées chez l'enfant. » C'est en appliquant ce test et d'autres biomarqueurs chez des écoliers bruxellois et wallons, que l'équipe d'Alfred Bernard

découvrit au début des années 2000 le caractère délétère des dérivés du chlore contaminant l'air de nos piscines publiques. Depuis lors, la trichloramine est contrôlée dans l'air des piscines en Belgique et dans de nombreux pays et une valeur limite d'exposition a été adoptée. Dans un autre domaine, le Pr. Bernard a également développé un test basé sur une molécule appelée RBP4 (Retinol binding protein 4), un biomarqueur très sensible d'une toxicité tubulaire rénale.

Les risques environnementaux

Il est énormément question aujourd'hui des problèmes environnementaux, évoqués quotidiennement, particulièrement dans le cadre du réchauffement climatique.

Pour le Pr. Bernard il faut aussi se préoccuper du problème des déchets contaminés par des plastiques et autres contaminants persistants. « *Lors du traitement de ces déchets, Il est important de maintenir une barrière étanche avec les chaînes agro-alimentaires* ». Même si certaines craintes sont

justifiées, d'autres ne le sont guère. Le Pr. Bernard parle à ce sujet d'un véritable « *marketing de la peur* ». (voir encart ci-dessous). Il faudrait, selon lui, limiter la consommation d'aliments très transformés par la cuisson et l'ajout d'additifs, comme par exemple les charcuteries classées parmi les cancérigènes avérés pour l'homme. Il en est de même de nos frites contaminées par des teneurs élevées d'acrylamide, un substance génotoxique classée parmi les cancérigènes probables pour l'homme. Il s'agit là de risques réels qui concernent l'ensemble de la population générale et non de risques découlant d'expositions professionnelles. Il se montre aussi relativement sceptique vis-à-vis des effets protecteurs, présentés comme majeurs, des aliments bio, ce qui à ce stade n'est pas démontré scientifiquement, et ce d'autant plus qu'il faut encore tenir compte des pratiques frauduleuses avec des pseudo-produits bio, ainsi que du coût élevé de ces produits.

En ce qui concerne les conséquences négatives importantes du réchauffement climatique, on peut citer l'apparition dans nos régions de certains insectes, notamment de moustiques, porteurs d'agents pathogènes divers, dans un contexte où un nombre croissant de gens exigent la mise hors-la-loi des insecticides. Pour conclure il faut évidemment citer les problèmes graves liés à la circulation automobile, dégageant des polluants divers. Les effets sanitaires des particules fines notamment sont considérables ce qui rend impérieux la promotion des transports en commun.

Maurice Einhorn

Le « marketing de la peur »

Alfred Bernard déplore la diffusion souvent injustifiée d'informations alarmistes au sujet de certaines substances, émanant de sources diverses et relayées par la presse grand public. Le principe de précaution est ainsi invoqué à tort et à travers. « *Il faut que l'on ait au moins une base scientifique concrète pour avoir recours au principe de précaution. Le principe de précaution ne peut s'appliquer à de simples allégations dénuées de tout fondement scientifique* ». Et de citer comme exemple d'application abusive du concept de principe de précaution certaines prévisions apocalyptiques faites à propos des OGM. Il précise qu'il doit exister un risque sérieusement évalué pour tirer la sonnette d'alarme, en fonction du danger lié aux effets délétères d'un produit donné, mais également de l'exposition audit *produit*, c'est-à-dire de la probabilité que les effets toxiques incriminés surviennent dans un contexte particulier. Il en va apparemment de même du lien entre les pelouses synthétiques à base de billes de caoutchouc et les risques de cancer chez les sportifs qui s'y livrent à leur activité, comme le football par exemple. Ou encore pour le saturnisme infantile suite à l'incendie de Notre-Dame de Paris. Le saturnisme certes peut représenter un risque pour les salariés qui travaillent quotidiennement à la réfection de l'édifice. En revanche, c'est un risque qui paraît assez improbable pour les riverains de la cathédrale, contrairement à ce qu'on entend fréquemment ces temps-ci. Et Alfred Bernard de préciser que la distribution des plombémies observées chez les enfants au voisinage de la cathédrale après l'incendie ne diffère pas de celles observées dans les pays industrialisés à la suite de la pollution historique et massive par ce métal lourd. Le Pr. Bernard parle dans ce contexte de « *fake news* » ou « *fake risks* », un phénomène nettement accru avec le développement d'Internet. Tout cela risque de discréditer les scientifiques et peut ouvrir la voie à une forme d'obscurantisme. Contribuant aussi à cette inquiétante dérive, ***nombre d'études scientifiques disponibles en open access sont d'une qualité médiocre et se voient reprises sans le moindre sens critique dans la presse grand public. Les articles évoquant des causalités non démontrées et basées uniquement sur de simples études observationnelles sont ainsi des plus courants.***



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)

183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain

Discours du Professeur Dominique Vanpee, Doyen honoraire de la Faculté de médecine et médecine dentaire



Monsieur le Recteur,
 Monsieur le Vice-Recteur,
 Monsieur le Doyen de la Faculté de médecine de Namur,
 Mesdames, Messieurs,
 Cher-e-s collègues,
 Cher-e-s nouvelles et nouveaux diplômé-e-s,

Je peux dire maintenant Cher-e-s nouvelles et nouveaux collègues. Au nom de l'ensemble des membres de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCLouvain, je vous adresse mes plus cordiales félicitations et mes vœux d'épanouissement personnel.

Ces félicitations, vous les méritez toutes et tous amplement, indépendamment de votre grade.

Ambroise Paré, Chirurgien de 4 rois de France, avait pour humble devise « Labor improbus omnia vincit » ; c'est-à-dire : « Le travail opiniâtre vient à bout de tout ».

Il est venu le temps, où votre travail opiniâtre a porté ses fruits. Vous êtes à présent médecin. Certain-e-s d'entre vous vont à présent fouler le chemin difficile mais ô combien excitant d'une spécialité en médecine générale ou hospitalière, ici ou à l'étranger. D'autre emprunteront un chemin identique l'an prochain. D'autre encore opteront pour une voie différente. Quelle que sera celle que vous emprunterez demain, je vous la souhaite bienveillante, riche de belles rencontres, stimulante à souhait et surtout passionnante.

Votre présence ici aujourd'hui est le résultat de votre travail. Elle est aussi le fruit de l'intervention d'autres personnes, qui méritent votre reconnaissance. Je pense d'abord à vos parents, à vos familles, à vos proches qui ont rendu vos études possibles.

Pour eux également, le chemin a été long et certainement semé d'embûches. Vous devez leur en être reconnaissant-e.

Certain-e-s d'entre vous ont entamé leur parcours dans une autre institution, je pense en particulier aux Facultés de médecine de Namur et de Mons. Je veux associer à mon discours les collègues et les membres de ces institutions pour la part importante qu'ils et elles ont prise à votre formation.

Votre réussite, vous la devez avant tout à vous-même, à ces efforts constants de tous les jours. Vos professeur-e-s, le personnel scientifique, le personnel administratif et les assistant-e-s ont été là pour vous écouter, vous diriger, vous orienter et stimuler vos apprentissages. Qu'ils et elles en soient chaleureusement remercié-e-s.

Merci aussi aux enseignant-e-s clinicien-ne-s des deux hôpitaux universitaires de l'UCLouvain et aux maîtres de stage hospitalier et en médecine générale du Réseau Santé Louvain pour leur encadrement clinique. Ce sont elles et eux aussi qui vous ont donné le goût de votre belle vocation.

Je souhaiterais aussi remercier tout particulièrement les étudiant-e-s engagé-e-s dans divers rôles, je pense à vos délégué-e-s étudiant-e-s qui ont assuré un lien constructif et positif entre vous et les différents acteur-ric-e-s de la Faculté, je pense aux étudiant-e-s faisant vivre les différents kots à projet et celles et ceux responsables du cercle de la Memé, vous permettant ses bouffées d'oxygène bien utile durant votre parcours.

Dans votre formation, au fur et à mesure de sa progression, la part de l'enseignement théorique est devenue progressivement plus ténue, pour laisser place à un apprentissage au contact du patient. Ce patient, ce malade a besoin d'un médecin disponible et humain. J'espère que l'enseignement que vous avez reçu dans nos murs vous permettra d'être tout particulièrement conscient-e de cet aspect important de votre futur métier. N'oubliez jamais que ce patient, ce malade doit être au centre de vos préoccupations.

La médecine c'est, comme vous le savez, une science et un art, celui de prendre soin du malade. C'est ce que nous nous efforçons de vous enseigner. On ne vous enseigne malheureusement pas assez, voire pas du tout, l'art de prendre soin de vous. C'est pourtant essentiel. Vous êtes un homme ou une femme avec ses forces et ses faiblesses, son vécu et ses émotions. On attendra de vous d'être irréprochables, même quand parfois, votre corps ou votre tête, peut-être les deux, s'y opposeront. Aussi, si un jour vous vous trouvez en difficulté personnelle, n'hésitez pas à vous faire aider.

Permettez-moi à présent une petite escapade : le monde est en pleine évolution, les jeunes sont de mieux en mieux, et ce à juste titre, sensibilisés aux modifications climatiques et environnementales. Vous, jeune médecin, allez être de plus en plus confronté-e aux contraintes socio-économiques grandissantes et pesant de plus en plus sur les soins de santé.

C'est notre société toute entière qui est en pleine mutation. La médecine n'y échappe pas et entre dans une nouvelle ère à laquelle la faculté ne vous a probablement pas assez sensibilisé-e.

Cher-e-s nouvelles et nouveaux diplômé-e-s, il vous faudra non seulement vous adapter à ces profonds changements, mais aussi prendre part en vous engageant comme acteur-riche de cette mutation pour garder le patient au cœur de vos préoccupations.

Nous sommes en médecine à l'aube d'une nouvelle ère

La **Médecine prédictive et personnalisée** grâce au **Big data** avance à grands pas.

Bien utilisée et maîtrisée, **l'intelligence artificielle** pourrait devenir un formidable outil qui pourra renforcer la décision médicale.

Les **objets connectés** deviennent un maillon dans la chaîne de l'e-santé et de la télémédecine.

La **télémédecine** (téléconsultation, télé-suivi) est en plein développement partout dans le monde.

La **téléconsultation** bien maîtrisée pourra certainement apporter une plus-value dans le suivi de certains aspects de vos patients. Il s'agit d'une technologie qui ne remplacera jamais – du moins je l'espère - le contact physique indispensable pour créer une véritable relation de confiance entre le médecin et son patient.

Lorsqu'il s'agit d'un premier contact, il me semble *évident que ce n'est pas l'idéal de le faire avec des moyens télévisuels*. Par contre, pour un patient connu et que vous suivez déjà, pourquoi pas ?

Au niveau du télésuivi, l'usage des objets connectés connaît un développement important et pourra probablement aider dans la gestion des maladies chroniques et l'éducation thérapeutique des patients.

Vous allez vivre une époque qui soulèvera de nouvelles questions éthiques, mais je pense que cette époque sera passionnante si elle est bien appréhendée et bien gérée...

Vous pouvez influencer l'avenir par vos compétences de médecin universitaire et votre capacité réflexive.

Il vous faudra être attentive et attentif à la déshumanisation de la médecine dont l'objectif est de prendre soin de l'autre qui a besoin - et ce encore plus en cas de maladie - d'une véritable approche empathique et pas seulement technique.

Aristote a écrit que « l'homme est un être sociable. La nature l'a fait pour vivre avec ses semblables. L'homme n'existe que par les autres, par leur contact et leur regard ». Soyez vigilant-e à cela.

Je terminerai ici cette petite escapade vers le futur proche pour revenir vers vous cher-e-s étudiant-e-s.

Nous voir réunis ensemble aujourd'hui est la preuve évidente que vous êtes venu-e-s à bout de ce parcours semé d'embûches, malgré les flous politico-artistiques, malgré la concurrence, malgré les incertitudes. Vous êtes là. Et vous pouvez en être particulièrement fier-e-s, de vous-même, fier-e-s de vos collègues aussi. Parce que, contre vents et tempêtes, vous avez gardé un esprit de collaboration et d'amitié entre vous. Et cela n'a pas de prix.

Je fais aujourd'hui le pari que, dans cette salle, se trouvent vos ami-e-s pour la vie, ceux et celles qui seront là à chaque jalon que vous poserez, à chaque grand moment que vous vivrez, comme autant de témoins de vos succès, et de tout le reste.

Si aujourd'hui c'est vous que l'on fête, c'est aussi grâce au formidable travail de Mme Madame Virginie Abrial, qui, sous la coordination de la professeure Françoise Smets et avec la collaboration de l'ensemble du comité organisateur et des collègues de l'administration facultaire et du secteur des sciences de la santé, a préparé chacune des nombreuses étapes qui ont permis de faire de cette journée un souvenir mémorable pour vous tous.

Je vous demande de les applaudir.

Pour terminer, je me tourne vers vous, cher-e-s nouvelles consoeurs et nouveaux confrères, pour vous souhaiter les vœux d'un bonheur très réel.

J'espère que la fin de cette étape de formation est le début de belles aventures professionnelles, familiales et privées pour chacun-e d'entre vous.

Je vais maintenant passer la parole à notre Recteur, le Professeur Vincent Blondel, qui, je tiens à le souligner, a toujours soutenu la faculté dans ses démarches politiques afin que vous puissiez toutes et tous obtenir aujourd'hui une attestation pour débiter un master de spécialisation.

Merci Monsieur le Recteur.



183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain

Allocution prononcée par le Professeur Vincent Blondel, Recteur



Madame la doyenne, Messieurs les doyens,
Chères et chers collègues,
Chers parents et amis,
Chères étudiantes, chers étudiants,
Très chers diplômé-e-s,

C'est avec fierté que je m'adresse à vous aujourd'hui. Quel magnifique diplôme ! Quel formidable métier !

Vous venez de réussir avec succès des études exigeantes. Vous y avez mis votre énergie, votre volonté et votre persévérance. Votre diplôme vous ouvre les portes d'une profession passionnante et exigeante (il vous ouvre aussi les portes des masters de spécialisation). Bravo à toutes et tous. Aujourd'hui nous partageons pleinement cet aboutissement avec vous.

Je remercie très vivement celles et ceux qui vous ont accompagné durant toutes ces années : vos professeur-e-s, vos assistant-e-s, mais aussi les membres du personnel, présents au jour le jour. Ils l'ont été ici à l'UCLouvain, mais aussi, pour certains d'entre vous, à l'Université de Namur, à l'Université de Mons et d'ailleurs. C'est aussi l'aboutissement de leur travail que nous fêtons aujourd'hui et je souhaite les en remercier vivement.

Mes remerciements vont tout particulièrement au doyen sortant, le Professeur Dominique Vanpee et à la nouvelle doyenne Françoise Smets. Votre université et votre faculté sont depuis longtemps en première ligne pour vous permettre de vous concentrer sur vos études et non pas sur des règles d'un jeu politique externe. L'objectif de l'université et de votre faculté a toujours été la défense des intérêts de chacune et chacun des étudiants de la faculté. Je souhaite témoigner publiquement ma reconnaissance au Professeur Vanpee pour ces années d'implication intense.

J'associe à mes remerciements vos parents et votre entourage, et tous ceux qui ont été à vos côtés dans les bons ou les moins bons moments : ils ont partagé vos espoirs, vos choix, vos doutes, ils vous écoutés et soutenus. Beaucoup sont présents aujourd'hui. Merci infiniment pour la confiance placée en Louvain.

Chères étudiantes, chers étudiants. Nous sommes fiers de vous. Nous sommes fiers de votre parcours. Votre réussite honore tous ceux qui ont contribué à votre formation. Tout au long de votre parcours, nous nous sommes efforcés de vous transmettre des valeurs. Car plus que jamais, la solidarité, la justice, le souci d'une société où chacun peut s'épanouir sont des piliers essentiels dans une société qui fait du respect de chacun un fondement de sa cohésion. Ces valeurs sont aussi importantes que la formation que vous avez acquise. Faites-les vivre.

Le serment que vous avez prononcé est inspiré du texte fondateur de la déontologie médicale d'Hippocrate, il y a plus de 2000 ans. Il a été adopté par l'Association médicale mondiale au sortir de la deuxième guerre mondiale, quelques mois avant la Déclaration universelle des droits de l'homme.

C'est un texte fort. Relisez-le. C'est votre serment. La santé du patient est votre premier souci. Vos collègues sont vos frères et vos sœurs. Vous avez pris l'engagement solennel devant nous tous de consacrer votre vie au service de l'humanité.

Faites que le serment que vous avez prononcé ne soit pas vain.

Voilà une étape importante franchie. Ne la voyez pas comme un aboutissement. Le monde a besoin de vous. Soyez exigeants pour vous-même et pour votre vie. Soyez curieux, laissez-vous guider par votre enthousiasme et par vos rêves, mais aussi par votre devoir et votre responsabilité.

Désormais vous faites partie de cette grande communauté UCLouvain dont je vous invite à porter les valeurs, l'esprit et la responsabilité.

C'est avec joie que je vous propose de rester toujours des nôtres. Louvain ne vous oubliera pas. N'oubliez pas Louvain, votre Alma Mater.

183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain

Discours des délégués

MED23 2018-2019 : Riccardo Carulli, Peterson Adam Henet, Amandine Lecart, Charlotte Ray, Olivier Thieffry



Chers confrères, chères consoeurs, chers professeurs, chers membres du jury, chers invités. Nous sommes ravis d'être présents à cette 183^{ème} proclamation des Médecins de l'UCLouvain.

Nous tenons tout d'abord à remercier Mme Virginie Abrial qui a mis tant d'efforts et oeuvré sans relâche pour nous offrir une journée inoubliable qui clôturera en beauté et diplôme en main, notre parcours d'étudiants commencé il y a 6 ans !

Merci à toute l'équipe administrative et au secrétariat qui nous ont encadré, entre joie et exaspération, tout au long de notre parcours.

Merci à nos professeurs et à l'université, de nous avoir enseigné votre passion et vos connaissances, de nous avoir fourni une formation de qualité malgré les réformes, d'avoir été une source d'inspiration et d'exemples pour la jeune génération qui vous succèdera, de nous avoir écouté et proposé un espace de discussion lors des éternels débats avec les étudiants. Et surtout, merci de votre humanité. Nous souhaitons adresser un message de remerciement spécial au Pr. Scalliet dont la carrière d'enseignant a pris fin l'an dernier.

Merci également à nos parents, familles et amis qui nous ont soutenus durant notre parcours. Vous aurez probablement découvert de nouvelles facettes, parfois peu reluisantes de notre personnalité au détour d'un craquage nerveux de blocus, mais votre présence et vos encouragements nous auront permis de persévérer jusqu'au bout, malgré les moments de faiblesse ou de découragement.

Merci à l'échec d'exister ! Sa présence nous aura été indispensable pour l'apprentissage de la vie et de notre pratique future. Que notre parcours ait duré 6 ans ou plus, ce qui nous réunit tous ici c'est notre persévérance et notre capacité à apprendre à surmonter les obstacles qui se sont dressés et se dresseront encore sur notre route. Car nul n'est infailible, nous serons parfois en échec or l'échec n'est pas une fin en soi, et cette cérémonie en est la preuve.

Mais pour ce qui est de la réussite, remercions nous plutôt ! Nous avons eu la chance de vivre ces 6 années dans une ambiance singulière, et ce qui nous a marqués, c'est qu'au fil des semestres, un formidable esprit de cohésion, de soutien, d'entraide et d'amitié est né sein de notre promotion.



Avant de devenir confrères et consœurs nous sommes avant tout des camarades. Notre vie estudiantine a été marquée par tant d'activités extra-académiques qui ont révélé d'incroyables talents et des rencontres inattendues ! Nous garderons beaucoup de bons souvenirs des soupers de cours, du Half-Time et de son cabaret « Star Wars » qui furent décisifs à l'incroyable mariage interuniversitaire entre les étudiants des facultés de Namur, Mons et Woluwe. Cette relation a été grandement renforcée par la suite lors du WE Trois-Quarts Time et du Full Time. Et qui sait, peut-être qu'un Overtime se profilera ?

Mais les activités d'auditoire n'ont pas été les seules à contribuer à cette magnifique expérience sociale qu'est l'université. Que serait le campus sans le Royal Cercle Médical Saint Luc, dit « la Mémé », sans qui nombre d'amitiés et de couples n'existeraient probablement pas ? Les kots à projet ont également joué un rôle important dans la vie du campus. Ils sont trop nombreux pour être tous cités, mais il y a un projet qui nous aura tenu à cœur : la Clinique des Nounours à laquelle nous avons, pour beaucoup, eu la chance de participer et dont le travail rayonne bien au-delà du milieu étudiant et des murs de cette université !

Chaque promotion apportant son lot de nouveauté, nous pouvons être fiers d'avoir à nos côtés 3 étudiants qui ont créé le concept de la Semaine de la Santé sur le campus de l'Alma. Nous espérons que ce projet perdurera dans le temps avec nos successeurs et permettra encore à de nombreux étudiants des différentes facultés du campus d'interagir et de se rencontrer autour d'ateliers et de soirées de conférences centrées sur la médecine, et la santé.

Il existe autant de projets que d'étudiants investis, tous participant à notre épanouissement personnel et apportant un peu de légèreté et de fougue à des études de plus en plus lourdes. Il serait impossible de les citer individuellement, mais nous tenons à tous les remercier chaleureusement, ainsi que tous nos camarades ayant participé à cette vie estudiantine et avec qui nous avons passé tant moments de bonheur et de détente.

Être étudiant en médecine ce n'est pas toujours une partie de plaisir. « Fais face » nous disait le Pr. Lengelé en première année. Maintenant que notre parcours universitaire s'achève après d'innombrables blocus, des réformes dont nous



avons été les cobayes, des remises en question, 12 mois de stages et notre choix de spécialité, nous avons aujourd'hui appris à faire face. Les plus beaux exemples étant l'extrême générosité de certains étudiants partageant leurs notes, et l'unité qui nous a permis de mettre en place le système de la Redakteam, permettant ainsi de rédiger et de partager notes de cours et retranscriptions détaillées. Tous ces efforts mis en commun nous ont permis d'éviter un climat de compétitivité malsaine et d'instaurer une bienveillance collective. Et c'est cette bienveillance naturelle qui fait, selon nous, la qualité d'un médecin.

Retenons aussi notre cohésion face aux différentes crises politiques liées à la problématique INAMI et aux injustices ressenties durant notre parcours. Avec l'ensemble des facultés de médecine et d'autres organismes comme l'AGL, nous avons fait entendre nos voix, foulé les rues, dialogué et défendu notre position face à un système politique qui continue de mettre la qualité des soins de santé en péril. Cette lutte n'est pas terminée. En tant que futurs praticiens et garants du système de santé, il sera de notre devoir de continuer à défendre la qualité des soins de santé belges.

Notre ex doyen le Pr. Vanpee et notre nouvelle doyenne la Pr. Smets pourront en attester, ce sont notre unité et notre pugnacité face à l'injustice qui nous ont animés lors de débats parfois houleux opposants étudiants et université. Ces qualités doivent persister dans nos futurs débats, mais n'oublions pas que pour jouir d'un climat de dialogue comme nous avons pu en bénéficier avec le corps académique, l'ouverture d'esprit et le respect de tous les interlocuteurs restent la base de toute discussion et de tout compromis, que ce soit dans notre vie personnelle ou professionnelle avec nos futurs patients.

Il y a un temps pour tout. « Sur les livres un regard, deux regards sur la vie ». Durant 6 ans, le temps a été celui de la formation, le nez dans les bouquins et les pieds à la mémé. À nous d'aiguiser maintenant notre sens clinique tout en développant nos talents respectifs, d'acquérir de l'expérience jour après à jour, de faire grandir l'humain en nous et de développer nos liens sociaux. Nous sommes actuellement debout face à un moment charnière de notre avenir.

183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain

Profitions donc de ce moment privilégié qu'est la proclamation pour prendre le temps de se poser des questions et de regarder : « qui suis-je », « d'où je viens » « ou vais-je ». Maintenant que les fondations sont posées, c'est à nous de construire notre profession, de rester curieux et ouverts, et d'envisager le sens que nous mettrons dans notre pratique. Prenons le temps d'envisager comment nous articulerons notre vie de médecins par rapport à celle de nos patients, mais prenons aussi le temps d'envisager comment nous nous définirons par rapport à notre métier et à la place que celui-ci prendra dans notre vie.

Que cette étape nous serve de point de référence et nous guide jusqu'au jour où il sera de notre ressort de transmettre notre expérience à la nouvelle génération. Notre processus d'apprentissage ne fait que commencer, mais il sera

également de notre responsabilité d'un jour prendre le rôle de l'enseignant afin de former ceux qui prendront notre place, mais aussi ceux qui seront amenés à nous soigner.

On nous a souvent dit que les années étudiantes sont les meilleures de notre vie, mais il ne tient qu'à nous de faire en sorte que les plus belles soient encore à venir ! Préservons cette belle énergie qui nous anime tout au long de notre carrière pour nos ambitions et projets futurs.

En tant que délégués, nous sommes fiers d'avoir représenté un tel auditoire. Nous espérons également que nos successeurs bénéficieront de l'expérience de notre propre parcours. Et nous sommes heureux de nous tenir face à vous pour célébrer ensemble ce qui nous paraissait inatteignable en 2013 : la proclamation des Médecins de la promotion 2019, que nous n'hésitons pas à qualifier d'exceptionnelle !



Prix de l'Association des Médecins Alumni Louvain Médical 2019



LAURÉAT : **Marylou Lefèvre**



ARTICLE

Epidermolyse aigüe
staphylococcique chez un
adolescent de 13 ans

Marylou Lefèvre, Audrey Bulinckx,
Pierre-Paul Roquet-Gravy

LAURÉAT : **Romain Dury**



ARTICLE

Néphrite interstitielle aiguë dans
le décours d'un traitement par
pembrolizumab

Romain Dury, Valentin Van Den Bossche,
Kim Vanderheyde, Sophie Jossart

183^e Promotion des Médecins de l'UCLouvain





Keith Haring

« L'art c'est la vie et la vie c'est l'art »

Keith Haring (1958-1990), le Tintin de l'Amérique, le roi du street art, le petit prince de la rue, le « Michel-Ange » du métro, est un artiste engagé, dessinateur, peintre et sculpteur américain, mort très jeune à 32 ans.

C'est dans le métro qu'il a commencé à dessiner avec de la craie.

Il trouve son inspiration chez Pierre Alechinsky, Andy Warhol et Jean-Michel Basquiat.

Inspiré par le pop art, la bande dessinée et le graffiti, il a disséminé dans le monde entier ses silhouettes stylisées à forte symbolique. En effet, il a développé ce style particulier, caractérisé par des figures aux épais contours, minimalistes mais expressives tout en recherchant sans cesse une contribution active à la démocratisation de l'art. Il n'arrête pas de dessiner partout et dans l'espace public.

Il a fait des peintures murales dans les hôpitaux comme par exemple à l'Hôpital Necker, ou sur le mur de Berlin. Il aimait la Belgique et ses œuvres se retrouvent dans une salle du casino de Knokke ou sur un mur de la cafétaria du musée d'art contemporain à Anvers.

Keith Haring, vous le connaissez, ses petits bonshommes sont partout mais vous ne connaissez peut-être pas son engagement politique.

Impossible d'évoquer l'œuvre de Keith Haring sans prendre en compte la nature profondément politique de son œuvre.

Ses combats contre le racisme, le nucléaire ou le sida sont plus que d'actualité.



En 1980, il apprend qu'il est porteur du SIDA mais il veut se battre.

L'œuvre ci-dessus, « ignorance » est une lithographie destinée à informer les jeunes des dangers du SIDA et illustre magnifiquement bien son combat.

Elle a été créée durant la présidence de Georges W. Bush en 1989.

Les 3 personnages font référence aux trois « singes de la sagesse », symbole d'origine asiatique. Chaque singe se couvre une partie différente du visage avec les mains ;

le premier les yeux, le deuxième les oreilles, le troisième la bouche. Ils forment une sorte de maxime picturale « Ne pas voir le Mal, ne pas entendre le Mal, ne pas dire le Mal ».

La croix rose n'est pas innocente. Elle représente le signe que portaient les homosexuels dans les camps nazis.

Keith Haring met en garde les personnes qui critiquent d'autres sans savoir. Il veut casser les préjugés qui tournent autour du sida.

Il a laissé un héritage fabuleux.

Ce n'est pas pour rien qu'une exposition de ses peintures sera organisée à partir du 6 décembre 2019 au BOZAR. Il ne laissera personne indifférent d'autant plus que la journée du SIDA se célèbre chaque année le 1 décembre.

Chantal Daumerie

Luc DE BRABANDER - Petite philosophie de la transformation digitale ou comment (re)découvrir l'art du zigzag.

Ed. MANITOBA 2019

Ce petit (132 pages) livre est à la fois facile à lire et très instructif. L'auteur est à la fois scientifique et humaniste. Ingénieur civil en mathématiques appliquées, il sera pendant quelques années directeur de la Bourse de Bruxelles. Docteur en philosophie, il appliquera une pensée critique et humaniste au management des entreprises, devenant philosophe d'entreprise. Son dernier ouvrage (le 19^{ème}) nous fait réfléchir sur le monde digital dans lequel nous sommes : « L'ambition de ce livre est de décrypter le changement de paradigme nommé "transformation digitale" ».

Observer le changement nécessite pour l'auteur un point fixe à savoir le binôme reliant matière et information avec trois observations (changements) majeures : la matière est limitée (alors qu'on pensait le contraire) – l'information est illimitée (alors qu'on pensait le contraire) – l'information a remplacé la matière comme centre de gravité du système économique.

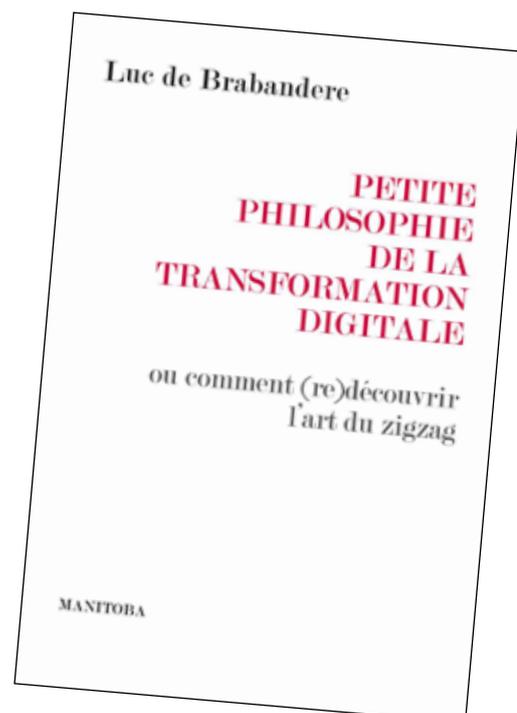
Le premier chapitre aide à comprendre le basculement du monde : le monde numérique n'est pas un monde à côté du notre, c'est notre monde qui devient numérique. Il y est question de catégories, de causes (avec des petits détours par Aristote, Hume, Kant... jusqu'à N. Wiener qui, aux quatre causes classiques d'Aristote, en ajoute une cinquième: la rétroaction). Il y est question du passage du signe au signal, du vrai et du faux : les "tweet" faux touchent 100 fois plus de personnes, voyagent 6 fois plus vite sont retransmis deux fois plus vite (étude du MIT).

Le deuxième chapitre (Tant qu'il y aura des ordinateurs) traite du robot face au coucher du soleil, du test de Ringtur (allusion au test de Turing)... réflexions sur le rapport homme-machine.

Le troisième chapitre (L'impératif du zigzag) traite de la créativité et explicite le concept "zigzag". L'exemple est le guide Michelin. Au début de l'automobile, c'était un guide des endroits de réparation des pneus Michelin... à l'arrivée (après zigzag) c'est devenu un guide gastronomique.

L'auteur a mis en pratique le concept : il a transformé avec d'autres Cartoonbase, une entreprise de base de données de cartoons en une entreprise de vidéos créatives pour les institutions ou entreprises (Une petite vidéo vaut mieux qu'un long Power Point - Trends Tendence 23 mai 2019). Un bel exemple de zigzag.

Jean-Claude Debongnie



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

FlexTouch® 0,25 mg € 102,18

FlexTouch® 0,5 mg € 102,18

FlexTouch® 1 mg € 102,18

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

NOUVEAU OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE



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

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8%
avec Ozempic® 1 mg
vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg²



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

Plus du double de perte
de poids vs Trulicity®²



**BÉNÉFICES CV
PROUVÉS^{1,3*}**

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

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

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

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADNr). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou à de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobant : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent)]. Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide ; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

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

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on July 2019; chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.



Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark
Système national de déclaration des effets indésirables
Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be
Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

BE190ZM00041 - MAI 2019

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection