

MARS 2018

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**15^e CONGRÈS UCL
D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE**

**Samedi 17 mars 2018
Organisateur : D. Maiter**

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	R.J. OPSOMER
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	A. PASQUET
C. HERMANS	J. MORELLE	D. VANPEE

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 officielle du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL (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 du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

Mars 2018

15^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 17 mars 2018

SESSION D'ENDOCRINOLOGIE

An update on diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency

Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter 123

Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome !

Dominique Maiter 131

LECTURE EN ENDOCRINOLOGIE

Diagnostic et traitement de l'hypoparathyroïdie

Marie-Christine Vantyghem 141

XXIV^e LECTURE AE LAMBERT

L'année en lipidologie : de nouvelles perspectives thérapeutiques

Michel Farnier 146

SESSION DE DIABÉTOLOGIE

"L'obèse métaboliquement sain" : mythe ou réalité ?

Jean-Paul Thissen 147

Le diabétique de type 2 maigre et métaboliquement sain : fiction ou réalité ?

Michel P. Hermans 154

FLASHS D'ACTUALITÉ

L'autosurveillance glycémique par capteurs : quel rapport coût-bénéfices ?

Vanessa Preumont, Stéphanie. Rouhard 158

SOMMAIRE

Mars 2018

15^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie
Samedi 17 mars 2018

FLASHS D'ACTUALITÉ

Coût-Efficacité des nouveaux traitements de la rétinopathie diabétique sévère

Anne-Pascale Guagnini 161

QUESTION-RÉPONSE

Réaction des sociétés scientifiques et des associations de patients face à une émission d'ARTE "Cholestérol, le grand bluff !"

Olivier Descamps, Marc Claeys, Patrizio Lancellotti, Agnès Pasquet, Martin Buyschaert, Raymond Kacenenbogen, Luc Pierard, Luc Missault, Christian Brohet, Freddy Van de Casseye 162

15^e CONGRÈS UCL D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE Samedi 17 mars 2018

AN UPDATE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADULT GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter

Louvain Med 2018; 137 (3): 123-130

Adult growth hormone deficiency (AGHD) is nowadays recognized as a distinct clinical entity and replacement therapy has become a standard practice. The benefits of GH treatment seem to outweigh its potential risks but issues concerning long term efficacy and safety are still a subject of debate. More research is needed in some key areas and it remains essential to monitor patients by means of longitudinal surveillance studies.

HYPERPROLACTINÉMIE EN PRATIQUE COURANTE. CE N'EST PAS SI SOUVENT UN PROLACTINOME !

Dominique Maiter

Louvain Med 2018; 137 (3): 131-140

Une hyperprolactinémie observée en pratique courante peut avoir de très nombreuses causes et, lorsqu'elle est modérée (25-100 µg/L) et lorsqu'elle ne s'accompagne pas de symptômes évocateurs, est le plus souvent liée à une autre cause qu'un prolactinome. Parmi celles-ci, on retrouve à l'avant plan une hyperprolactinémie transitoire non confirmée au contrôle ultérieur, une macroprolactinémie (forme circulante particulière qui doit toujours être éliminée de principe), les médicaments hyperprolactinémisants (principalement neuroleptiques et antiémétiques), et une hyperprolactinémie de déconnection en rapport avec une autre pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire perturbant le contrôle dopaminergique inhibiteur sur la sécrétion basale de prolactine. Ce sont ces différentes causes que nous revoyons dans cet article. Le bilan diagnostique doit toujours en tenir compte, ainsi que de la présence éventuelle concomitante d'un incidentalome hypophysaire, avant de proposer au patient un traitement chronique par agonistes dopaminergiques.

" L'OBÈSE MÉTABOLIQUEMENT SAIN " : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Jean-Paul Thissen

Louvain Med 2018; 137 (3): 147-153

L'obésité est associée à une réduction de l'espérance de vie, liée en grande partie à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Néanmoins, une proportion substantielle de sujets obèses ne présente pas les facteurs de risque cardio-métabolique classiquement associés à l'obésité, d'où le concept d'obèse métaboliquement sain ou « Metabolically Healthy Obese » ou MHO. Le pronostic du sujet MHO reste néanmoins controversé, en partie en raison de l'absence de définition standard et du caractère probablement transitoire de cette condition. De nombreux mécanismes susceptibles d'expliquer l'existence du phénotype MHO ont été suggérés, impliquant notamment la distribution du tissu adipeux et le degré de fitness cardiorespiratoire. Il est aussi possible que le bon pronostic apparent du sujet MHO résulte de différents biais, en particulier l'utilisation de l'indice de masse corporelle pour évaluer la sévérité de l'obésité, alors qu'une

évaluation de la masse de tissu adipeux, de sa localisation et de son activité inflammatoire et sécrétoire permettrait sans doute de mieux préciser le risque cardiovasculaire. Plusieurs facteurs prédictifs de conversion de MHO vers MUHO ou « Metabolically Unhealthy Obese » ont été identifiés et peuvent être utilisés pour évaluer le risque de cette évolution péjorative. Cette stratification du risque en fonction du phénotype métabolique et non en fonction de l'indice de masse corporelle pourrait avoir des conséquences importantes, en particulier au niveau des objectifs à atteindre, mais également dans le choix des thérapies de l'obésité, qu'elles soient médicamenteuses ou chirurgicales. Enfin, la reconnaissance de l'existence de sujets MHO doit être véhiculée avec prudence auprès de la population. Ceci est d'autant plus vrai que cette condition est très probablement transitoire et n'exclut pas les autres conséquences délétères de l'obésité.

L'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE PAR CAPTEURS : QUEL RAPPORT COÛT-BÉNÉFICES ?

Vanessa Preumont, Stéphanie Rouhard

Louvain Med 2018; 137 (3): 158-160

Les systèmes de contrôle de la glycémie FreeStyle Libre® et Guardian Connect® sont disponibles en Belgique pour les patients diabétiques de type 1 et pour les sujets qui n'ont plus de sécrétion insulinaire résiduelle. Le FreeStyle Libre® permet de remplacer les autocontrôles glycémiques capillaires recommandés, sans nécessité de réaliser des calibrations. Sa précision est comparable à celle des monitorings glycémiques continus actuellement disponibles. Il peut être utilisé chez les adultes, les enfants et les femmes enceintes. Dans les études randomisées, son utilisation est associée à une réduction des hypoglycémies et, dans les études observationnelles, à une amélioration de l'hémoglobine glyquée. La satisfaction des utilisateurs est grande alors que les effets secondaires sont relativement faibles. Les informations concernant les glycémies peuvent être résumées dans un profil ambulatoire, aidant à adapter les doses d'insuline. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer à long terme l'impact de son usage sur l'hémoglobine glyquée et sur la qualité de vie.

RÉACTION DES SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS FACE À UNE ÉMISSION D'ARTE "CHOLESTÉROL, LE GRAND BLUFF !"

Olivier Descamps, Marc Claeys, Patrizio Lancellotti, Agnès Pasquet, Martin Buysschaert,
Raymond Kacenenbogen, Luc Pierard, Luc Missault, Christian Brohet, Freddy Van de Casseye

Louvain Med 2018; 137 (3): 162-164

Une récente émission de la chaîne ARTE intitulée « Cholestérol : le grand bluff » remettait en question un des piliers les plus solides de la prévention cardiovasculaire : le rôle du cholestérol dans le développement des maladies cardiovasculaires et l'intérêt des médicaments hypocholestérolémiants pour prévenir ces maladies. Une telle émission risque de mettre en danger de nombreux patients qui arrêteraient leur indispensable traitement. Face à cette désinformation, pour protéger les patients, les sociétés scientifiques et les associations de patients concernés par cette problématique se sont jointes pour réagir en publiant dans diverses revues cet article adressé au grand public et visant à restaurer la vérité et revenir à plus de bon sens. En tant que représentant de ces sociétés et associations, nous sommes disponibles pour toutes questions de la presse ou du public sur le sujet.

An update on diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency

Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter

Mise à jour sur le diagnostic et le traitement de la déficience en hormone de croissance chez l'adulte

La déficience en hormone de croissance de l'adulte (AGHD) est reconnue aujourd'hui comme un syndrome clinique à part entière et son traitement est devenu une pratique courante. Les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques potentiels mais certains sujets concernant l'efficacité du traitement à long-terme et la sécurité restent débattus. Dans certains domaines clés, de nouvelles études sont nécessaires et une surveillance longitudinale des patients traités par hormone de croissance est indispensable.

MOTS-CLÉS

Déficience en Hormone de croissance, insuffisance antéhypophysaire, adultes avec déficit en GH

Adult growth hormone deficiency (AGHD) is nowadays recognized as a distinct clinical entity and replacement therapy has become a standard practice. The benefits of GH treatment seem to outweigh its potential risks but issues concerning long term efficacy and safety are still a subject of debate. More research is needed in some key areas and it remains essential to monitor patients by means of longitudinal surveillance studies.

INTRODUCTION

The isolation and purification of cadaveric pituitary derived growth hormone (GH) occurred in the late 50's (1). In 1959 Raben reported the results of the first trial showing the effects of human GH on growth (2). During the two next decades GH was used primarily for the treatment of childhood growth retardation and its use was restricted by the limited supply of the pituitary-extracted hormone. A valid radioimmunoassay for detection of plasma GH was published in 1963, which identified significant amounts of circulating GH in healthy adults, thereby supporting the idea of a meaningful biological role (3). After the withdrawal of the pituitary extracted native hormone in 1985, following alarming reports of several cases of Creutzfeldt-Jakob disease (4), the introduction of recombinant human GH (rhGH) in 1985 provided an opportunity for further studies of its effects in adults. The first double-blind, randomized placebo controlled trials investigating the effects of GH in adults were completed in 1989 (5,6) and gave the impetus to a huge scientific craze leading to a plethora of publications on a new syndrome called 'Adult Growth Hormone Deficiency' (AGHD). The rational use of GH as replacement therapy in the adult was thus progressively established and today AGHD is universally recognized as a true clinical syndrome and its treatment has become standard practice (7).

Although rhGH has been used for almost 30 years and the benefits of treatment seem to outweigh its potential risks, issues concerning long term efficacy and safety are still a subject of debate. With this in mind we will discuss here the main aspects of AGHD 25 years after its first use in our country and try to answer when and why it is still worth to treat adults with this GH deficiency syndrome.

AETIOLOGY

Growth hormone deficiency (GHD) can develop due to a variety of conditions and may present during childhood or adulthood (**Table 1**). The aetiologies of adult GH deficiency are almost identical to those of hypopituitarism. More than two-thirds of cases are caused by pituitary adenomas or other tumors of the sellar region, or result from the treatment of such tumors (8, 9). Congenital GHD may be isolated or associated with other pituitary hormone deficiencies. In the majority of cases, no cause can be identified and they are classified as idiopathic (10). Idiopathic GH deficiency arising in adult life is rare and its diagnosis requires rigorous testing (11). Traumatic brain injury (TBI) has been recently documented as a frequent cause of GHD (12). Childhood onset GH deficiency due to an organic cause will almost always persist into adulthood while patients with idiopathic isolated GHD could often have no more biochemical criteria for AGHD when retested in adult life and therefore will not need to restart GH treatment as adults (13, 14).

Table 1. Main causes of adult growth hormone deficiency (AGHD)

Childhood onset
Congenital <ul style="list-style-type: none"> - Idiopathic - Genetic - Associated with embryologic defects Cranial irradiation for brain tumor, lymphoma, leukaemia Head trauma Central nervous system tumors Infiltrative diseases
Adulthood onset
Pituitary/hypothalamic tumors and their treatment Peri-sellar tumors (craniopharyngioma, meningioma, chordoma, etc...) Brain injury/subarachnoid haemorrhage Sheehan's syndrome Autoimmune lymphocytic hypophysitis or any other cause of hypophysitis (IgG4-related, ipilimumab-related...) Infiltrative/ granulomatous/infectious diseases Empty sella syndrome Idiopathic

DIAGNOSIS OF ADULT GH DEFICIENCY

AGHD should be investigated in patients with a high pre-test probability of having the disease and in whom there is a medical intention and patient willingness to start treatment if needed (7). True AGHD syndrome should

not be confused with states of functional and relative GH insufficiency, such as obesity and aging. It is important to mention that the normal progressive decrease of GH secretion with aging (the so called "somatopause") is not a recognized indication for GH treatment and substantial evidence suggests that GH use in the healthy elderly is associated with little benefits and increased rates of adverse events (15,16).

Therefore, the investigation of adult patients for GH status should be limited to specific cohorts of GHD candidates(7,11).

- Young adult patients with a history of childhood GHD should be retested to confirm GHD after completion of growth. However, retesting during the transition period is not mandatory in patients expected to have lifelong severe GHD owing to causes such as genetic mutation, structural lesions or multiple pituitary hormone deficiencies (17,18).
- Patients harboring a known organic hypothalamic-pituitary lesion.
- Patients with a history of surgery or radiation therapy of a pituitary or brain lesion. Total body irradiation even at low doses (10-12 Gy) can induce GHD several years later (19).
- Patients with a history of head trauma or subarachnoid hemorrhage.
- Patients with clinical and/or biochemical evidence of other pituitary hormone deficits - (as these can be diagnosed lately after an initial asymptomatic pituitary disease such as Sheehan's syndrome)

BIOCHEMICAL TESTING FOR AGHD

The symptoms and signs of GH deficiency in adults are non specific (**Table 2**). Biochemical testing to assess GH production is therefore essential for diagnosis. Because GH secretion is pulsatile (20), a single serum GH measurement will not accurately reflect appropriate somatotrophic function (11,21). On the other hand IGF-I has a long half-life in the circulation, but measurements of IGF-I are of limited utility in diagnosing GH deficiency in adults because of considerable overlap in plasma IGF-I levels between individuals with and without GHD (22). However in patients with organic or genetic cause of severe GHD, a very low serum IGF-I associated with deficiencies in three or more other pituitary hormones is as specific for the diagnosis of GH deficiency as any available provocative test (18).

The diagnosis of growth hormone deficiency must be confirmed by an abnormal hormonal response to one or more provocative tests. Several tests have been studied and the insulin tolerance test (ITT) is still the 'gold standard' or reference test but it requires medical surveillance and is contraindicated in patients with ischemic heart disease, seizure disorders and is a potential risk in elderly patients (7,17). The glucagon test and the combined GHRH-arginine test are considered valid alternatives. The cut-off values for optimal sensitivity and specificity vary

Table 2. Main symptoms and signs of adult growth hormone deficiency (AGHD)

• Chronic fatigue/psychosocial problems/decreased quality of life
• Fine and dry skin
• Increased truncal adiposity/decreased lean body mass
• Reduced muscle strength and exercise capacity/ impaired cardiac function
• Decreased bone mineral density (BMD) and increased risk of fracture
• Atherogenic lipid profile/increased pro-inflammatory markers/increased intima-media thickening/insulin resistance

among the commonly used tests (23). For the insulin and glucagon tests, the threshold value defining severe GH deficiency is 3 µg/L, whereas partial deficiency is defined by a peak between 3.01 and 5 µg/L. For the GHRH-arginine test different threshold according to BMI have been proposed: <11.5 µg/L for BMI<25kg/m², <8 µg/L for BMI of 25-30 kg/m² and 4.2 µg/L for those with a BMI >30 kg/m². (24). Recently a lower threshold of 1 µg/L has also been proposed for glucagon test in overweight/obese subjects, as obesity naturally blunts GH response to glucagon stimulation (25).

TREATMENT OF GH DEFICIENCY

BENEFITS OF GH REPLACEMENT THERAPY

During the past 30 years, many clinical studies have investigated the short- and long-term effects of GH replacement in patients with AGHD.

The most consistent finding across studies of GH replacement therapy is improvement in body composition with an increase in lean body mass (LBM) and a decrease in total body fat (BF) (26, 27). These effects are rapid, occurring during the first 3 months of treatment and are maintained over 15 years (28), even though the treatment cannot prevent the modifications of body composition related to ageing (29, 30). Results on long-term effects on BMI appear to be inconclusive (27). As GH replacement increases lean body mass one might expect an improvement of muscle function as well, but data are rather conflicting (31,32).

The positive effects of GH therapy on bone mass and bone mineral density (BMD) in AGHD patients are undeniable and are only observed after at least 18-24 months of treatment. GH replacement therapy results in a biphasic change in BMD, with an initial 6-12 month period of increased bone resorption followed by an overall increase

in bone mass (27). These effects are affected by gender, age and treatment duration (33). Prospective studies of long duration show that GH replacement for up to 15 years leads to a significant increase in BMD in the lumbar spine, particularly in men, and to stabilization of BMD values at the femoral neck (34, 35). However there is still scarce evidence that prolonged AGHD replacement ultimately reduces the risk of fractures (36-38). In particular, randomized controlled clinical trials with fracture end points are still not available and would be needed in order to definitively establish a protective effect of GH therapy.

Patients with hypopituitarism have reduced life expectancy, with a 2-fold higher risk of death from cardiovascular disease compared with healthy controls (39, 40). GH deficiency is the most likely explanation for this finding (41) although other factors such as underlying pathology, previous radiotherapy, and over- or under-replacement of other pituitary hormones may also been implicated (39, 40). There is growing body of evidence indicating that patients with adult GH deficiency are characterized by a cluster of different cardiovascular risk factors and markers, which can significantly increase their cardiovascular morbidity and mortality (42-44).

Prolonged GH therapy improves several cardiovascular risk factors, particularly the lipid profile. A meta-analysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials showed that GH replacement has beneficial effects on body composition, total and LDL cholesterol levels as well as on diastolic blood pressure (45). We nowadays know that these effects are sustained and persist after 15 years of treatment (28). Furthermore, additional benefits on serum lipid levels may be achieved by a combination therapy of GH and statin (46). GH may also have beneficial effects on other cardiovascular risk factors, such as fibrinogen and inflammatory parameters, and reduce the intima-media thickness of the carotid arteries (45, 47, 48). The effects of GH on cardiac function have also been investigated and the most consistent effects are increases in left ventricular mass, wall thickness, left ventricular telediastolic diameter and volume of blood ejected at each systole (49). However, the global benefit of GH replacement on clinical endpoints, such as cardiovascular disease morbidity and mortality remains to be determined in larger prospective and long-term studies.

The effects on glucose metabolism are more complex. As expected GH acutely reduces insulin sensitivity but these deleterious effects are not maintained after prolonged therapy and after a few years of treatment insulin resistance improves, probably as a consequence of the favorable modifications of the body composition (45, 50). Nonetheless, a proportion of AGHD patients will develop type 2 diabetes with increasing duration of GH replacement and increasing age, especially in the presence of predisposing conditions such as obesity or pre-existing glucose intolerance (28, 51).

Growth hormone deficiency in adults causes distress and poor well-being. Patients with AGHD often complain of chronic fatigue and feel less energetic and less healthy than normal subjects of the same age (52). A disease

specific questionnaire (AGDA-QoL) has been developed and validated for evaluating the quality of life in AGHD patients (53). It comprises 25 items based on the symptoms most frequently reported by GHD adults. Numerous placebo-controlled, double blinded studies as well as cohort studies have documented significant improvements in QoL scores and psychological well-being under GH therapy in most, but not all, adults with GH deficiency who had impaired QoL at baseline assessment (27,54-56). Most of the improvement in QoL occurs during the first year of treatment and data from long term trials demonstrate a sustained improvement for at least 10 years, with the most marked improvements in GHD women and in patients with low baseline QoL (57, 58). In addition GH replacement therapy results in a significant decrease in the number of days of "sick leave", the number of days at hospital and the number of visits to the doctor (59). This indirectly demonstrates an improvement in the overall health state of GH-treated adult subjects, and should be considered when calculating the socio-economic cost of treatment.

OPTIMAL DOSE AND MONITORING OF GH THERAPY

Initially, GH doses were determined based on weight or surface area, in analogy with the experience gained from pediatric practice (5, 6). This approach resulted in GH doses of approximately 25 µg/kg that were associated with supra-normal levels of serum IGF-I and high rates of side effects (60). Current treatment regimens use individualized, weight independent dose-titration approach, taking into account the patient's age, sex and estrogen status (7). In order to avoid adverse events, treatment is initiated with low doses which are progressively up-titrated to attain normal IGF-I levels (7). Although serum IGF-I cannot be assumed to reflect the overall effect of GH in all tissues, it remains the most useful serum marker for GH dose titration in adults (7, 60, 61). The common target used for IGF-I is the upper half of the reference range, unless side effects are present but in elderly patients the target IGF-I range could considerably be reduced (7, 61). Daily subcutaneous injections might be responsible of poor adherence that increases over time and compromises therapeutic efficacy. In the last few years new long-acting GH preparations have been developed, showing similar clinical effects in comparison with daily GH injections (62,63). However, a recent review by an expert panel (64) concluded that, as these formulations have different pharmacokinetics and pharmacodynamics, long-term safety issues need to be addressed and that no comparison can be really made with those effects related to daily GH injections. The main safety concerns are the maintenance of supraphysiological elevation of GH throughout the day and non physiological tissue distribution. Besides, their potential advantages in terms of cost and compliance still need to be addressed in future clinical trials.

Theoretically GH replacement should be a lifelong treatment but the duration of treatment is still a matter

of debate. However if benefits are being achieved without any side-effect, there is no particular reason to stop treatment at a given age. On the other hand, regardless of the patient's age and condition, if no apparent benefit of treatment has been observed after 1 year, treatment withdrawal should be considered as the cost-effectiveness ratio becomes unbalanced (7,17,61).

SAFETY

1. SIDE EFFECTS

Most of the reported side effects are the result of GH-induced fluid retention and include edema, arthralgia, myalgia, paresthesia and carpal tunnel syndrome. They are observed early after GH therapy is initiated, they are more frequent with higher doses, and they subside following dose reduction. They occur in 5-18% of patients, more frequently in elderly, overweight and female patients (49, 65).

2. LONG TERM SAFETY

Given the potential role of GH and IGF-I in cell proliferation (66), the long-term safety of GH replacement therapy has been a concern and has therefore been well studied in several large epidemiological studies and post-marketing registries (67-69).

There is no evidence that treatment with GH increases the risk of recurrence of pituitary tumors (68-70), therefore the presence of a stable remnant of pituitary tumor is not a contraindication to GH treatment. Also, accumulating data do not suggest that GH administration to survivors of childhood cancer is associated with an increased risk of recurrence of the primary malignancy (71,72). However, it appears that there might be a slight excess risk of second neoplasia in GH treated patients compared with non GH treated cancer survivors, but the risk decreases with increasing length of follow-up (73). On the other hand results from large database are reassuring showing that there is no increased risk of "de novo" cancers in GH treated patients (68, 69). Although preliminary data from the French cohort of the 'Safety and Appropriateness of GH treatments in Europe' (SAGhE) study indicated an increased risk of overall mortality in adults treated with GH during childhood (74), the recent final results do not support that GH treatment affects the risk of cancer incidence or mortality and a causal relation is unlikely (75). Moreover, a recent review of available published data from GH registries, compiling data from real-life clinical practice and covering over 150,000 patients, provides reassurance on the long term safety of GH treatment (67). Nevertheless, continued surveillance of people exposed to GH is essential both during treatment and in the years thereafter, especially in the older people who elect to continue therapy (76). Moreover, an active neoplasia remains so far an absolute contra-indication to start or continue GH administration.

CONCLUSIONS

Adult patients with a confirmed GHD syndrome should be considered for replacement therapy. During the last 30 years, a large body of literature has accumulated and supports many important beneficial effects of GH on body composition, exercise capacity, skeletal mineralization and QoL. Treatment also improves several cardiovascular surrogates but has not been proved yet to reverse the increased vascular mortality associated with hypopituitarism. Most of the above results are sustained in the long-term (10-15 years) and the prevalence of serious adverse events is low. Based on the results from observational research studies, we can nowadays conclude

that GH therapy has a good safety profile when used for approved indications and at recommended doses.

However, a warning must be made here. With our better knowledge of the anabolic effects of growth hormone and the wider availability of unrestricted hormone quantities, including uncontrolled material provided by the black market and internet, its use (or misuse) is inevitably broadening, bypassing its so far evidence-based, well-accepted indications. Areas such as doping, body-building and anti-aging medicine are heavily contaminated by the fraudulent or inappropriate use of growth hormone or growth factors, and no one can predict today what will be the future consequences of this misappropriation of an otherwise safe and beneficial therapy.

RÉFÉRENCES

1. Li CH, Papkoff H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 1956;124:1293-1294.
2. Raben MS. Human growth hormone. *Recent Prog Horm Res* 1959;15:71-114
3. Glick SM, Roth J, Yallow RS, Berson SA. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature* 1963; 199:784-787.
4. Raiti S. Human growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Intern Med* 1985;103 (2): 288-289.
5. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L *et al.* Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989;1:1221-1225.
6. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PHI. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1989; 321:1797-1803.
7. Molitch M, Clemmons D, Malozowski S, Merriam G, Lee Vance M. Evaluation and treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.2011; 96(6):1587-1609.
8. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M *et al.* Incidence of GH deficiency –a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2006; 156:61-71.
9. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P *et al.* GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999; 50(6):703-713.
10. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hubner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2007;10:351-357.
11. Melmed S. Idiopathic Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*.2013; 98 (6): 2187-2197.
12. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 3-11.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB *et al.* Guidelines for Growth Hormone and Insulin- Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents : Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and primary Insulin Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86:361-397.
14. Boguszewski CL, Lacerda CS, Lacerda Filho Ld, Carvalho JA, Boguszewski MC. Reappraisal of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1) measurement in the detection of isolated and combined growth hormone deficiency (GHD) during the transition period. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 ; 57(9):709-716.
15. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber A *et al.* Systematic Review: The safety and efficacy of Growth Hormone in the Healthy Elderly. *Ann Intern Med*. 2007; 146:104-115.
16. Clemmons DR, Molitch M, Hoffman AR, Klibanski A, Strasburger CJ, Kleinberg DL *et al.* Growth Hormone should be used only for approved indications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (2) 409-411.
17. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:695-700.
18. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. HypoCCS Advisory Board and U.S. HypoCCS Study Group. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):477-485.
19. Steffens M., V. Beauloye, B. Brichard, Robert A, Alexopoulou O, Vermynen Ch *et al.* Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69:819-827.
20. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717-797.
21. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(6):335-345.

22. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(1):8-18.
23. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V *et al.* Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2067-2079.
24. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, *et al.* The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol.* 2005 ;153(2):257-264
25. Dichtel LE, Yuen KC, Bredella MA, Gerweck AV, Russell BM, Riccio AD, *et al.* Overweight/Obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4712-4719.
26. Hoffman A.R., Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM *et al.* Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 :2048-2056.
27. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(1):R1-R14.
28. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(5):745-753.
29. Götherström G, Bengtsson BA, Bosæus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1442-1445.
30. Arwert LI, Roos JC, Lips P, Twisk JW, Manoliu RA, Drent ML. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):310-316.
31. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11):4413-4417.
32. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):787-792.
33. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):852-860.
34. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):787-795.
35. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA, Pereira AM, Biermasz NR. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with growth hormone deficiency (GHD): the Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):727-735.
36. Tritos NA. Focus on growth hormone deficiency and bone in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 ; 31(1):49-57.
37. Mo D, Fleseriu M, Qi R, Jia N, Child CJ, Bouillon R *et al.* Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):331-338.
38. Mazziotti G, Doga M, Frara S, Maffezzoni F, Porcelli T, Cerri L *et al.* Incidence of morphometric vertebral fractures in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine.* 2016;52(1):103-10.
39. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001; 357:425-431.
40. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC *et al.* Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010; 31(3):301-342.
41. Bengtsson BA. Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res.* 1998 ; 8 Suppl A:77-80.
42. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Göth MI *et al.* Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 79-90.
43. Di Somma C, Scarano E, Savastano S, Savanelli MC, Pivonello R, Colao A. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31(1):25-34.
44. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995;16(1):63-86.
45. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2192-2199.
46. Monson JP, Jönsson P, Koltowska-Hägström M, Kourides I. Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67(4):623-628.
47. Sesmilo G., Biller BM, Llevadot Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133 : 111-122.

48. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S *et al.* Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1329-1333.
49. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 2648-2652.
50. Nilsson AG, J. Svensson, G. Johannsson. Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 441-462.
51. Monson JP, Bengtsson BA, Abs R, Feldt-Rasmussen U, Wuster C. Can growth hormone therapy cause diabetes? KIMS Strategic Committee. *Lancet* 2000; 355: 1728-1729.
52. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:111-116.
53. Koltowska-Häggström M, Hebbest S, Mattsson AF, Monson JP, Kind P. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2005; 64: 46-54.
54. Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF *et al.* Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006, 155 : 109-119.
55. Murray RD., Shalet SM. Adult growth hormone replacement: lessons learned and future direction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4427-4428.
56. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP *et al.* Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):13-20.
57. Mo D, Blum WF, Rosilio M, Webb SM, Qi R, Strasburger CJ. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99(12):4581-4588.
58. Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):99-109.
59. Hernberg-Ståhl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P *et al.* Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. KIMS International Board; KIMS Study Group. Pharmacia International Metabolic Database. *J Clin Endocrinol Metab.*2001 ;86(11):5277-5281.
60. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hübner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF *et al.* Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ; 83 (11):3913-3919.
61. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocr Pract.* 2009;15 Suppl 2:1-29.
62. Biller BM, Ji HJ, Ahn H, Savoy C, Siepl EC, Popovic V *et al.* 12-month effects of once-weekly sustained-release growth hormone treatment in adults with GH deficiency. *Pituitary.* 2013 ;16 (3):311-318.
63. Hoffman AR, Biller BM, Cook D, Baptista J, Silverman BL, Dao L *et al.* Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. Genentech Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12):6431-6440.
64. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF *et al.* Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(6):C1-8.
65. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43 : 143-149.
66. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(1):11-24.
67. Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone. A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Oct 21. doi: 10.1111/cen.13502.
68. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL *et al.* International HypoCCS Advisory Board. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ; 98(3):980-988.
69. Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Erfurth EM, Robison LL. Incidence of primary cancers and intracranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol.* 2015 ; 172(6):779-790.
70. van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, Drent ML. Tumor Recurrence or Regrowth in Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenomas Using GH Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3132-3139.
71. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G *et al.* Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87(7):3136-3141.
72. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z *et al.* Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85(12):4444-4449.

RÉFÉRENCES

73. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W *et al.* Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91(9):3494-3498.
74. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G *et al.* Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ; 97(2):416-425.
75. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC *et al.* Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 ; 102(5):1661-1672.
76. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P *et al.* GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016 ; 174(2):P1-9.

CORRESPONDANCE

Dr. ORSALIA ALEXOPOULOU

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10,
1200 Bruxelles
Orsalia.alexopoulou@uclouvain.be

Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome !

Dominique Maiter

Hyperprolactinemia in daily practice: prolactinomas are not so common

When confronted with patients suffering from moderate hyperprolactinemia (25-100 µg/L) in daily practice, multiple causes should be evoked. If the condition is not associated with suggestive symptoms, it is most often caused by other conditions than a prolactinoma. These mainly include transient hyperprolactinemia that is not confirmed by subsequent hormonal testing, macroprolactinemia that must always be systematically ruled out; antidopaminergic or serotonergic drugs leading to a sustained rise in prolactin concentrations (mainly neuroleptics and antiemetics), and disconnection hyperprolactinemia associated with other lesions of the hypothalamic-pituitary axis disrupting the dopaminergic inhibitory control on basal prolactin secretion. We have herein reviewed the different causes of hyperprolactinemia. Before embarking the patient on a long-term treatment with dopamine agonists, the diagnostic evaluation should always take into consideration these potential causes, in addition to a possible pituitary incidentaloma.

KEY WORDS

Prolactin, neuroleptics, macroprolactinemia, prolactinoma, pituitary tumour

Une hyperprolactinémie observée en pratique courante peut avoir de très nombreuses causes et, lorsqu'elle est modérée (25-100 µg/L) et lorsqu'elle ne s'accompagne pas de symptômes évocateurs, est le plus souvent liée à une autre cause qu'un prolactinome. Parmi celles-ci, on retrouve à l'avant plan une hyperprolactinémie transitoire non confirmée au contrôle ultérieur, une macroprolactinémie (forme circulante particulière qui doit toujours être éliminée de principe), les médicaments hyperprolactinémisants (principalement neuroleptiques et antiémétiques), et une hyperprolactinémie de déconnection en rapport avec une autre pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire perturbant le contrôle dopaminergique inhibiteur sur la sécrétion basale de prolactine. Ce sont ces différentes causes que nous revoyons dans cet article. Le bilan diagnostique doit toujours en tenir compte, ainsi que de la présence éventuelle concomitante d'un incidentalome hypophysaire, avant de proposer au patient un traitement chronique par agonistes dopaminergiques.

INTRODUCTION

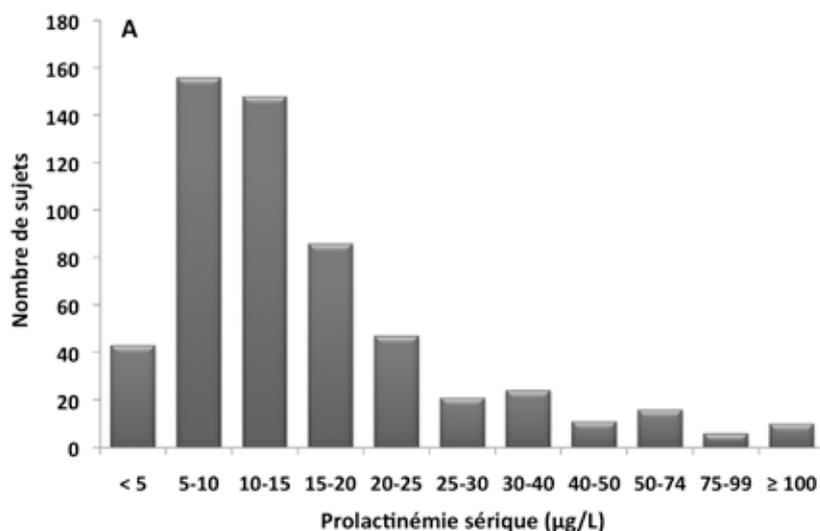
La découverte, fortuite ou orientée, d'une hyperprolactinémie est fréquente en pratique clinique. De très nombreuses causes peuvent en être responsables (Tableau 1). Si les prolactinomes représentent la première cause d'hyperprolactinémie vraie et symptomatique chez les patients vus en consultation d'endocrinologie (1,2), ils ne constituent pas pour autant la cause la plus fréquente de toutes les situations d'hyperprolactinémie objectivée au laboratoire. Celles-ci incluent des élévations hormonales parfois très modérées, confirmées ultérieurement ou non, et symptomatiques ou non.

Nous avons ainsi revu les échantillons de sang adressés au laboratoire de Biologie Endocrinienne des Cliniques Saint-Luc pour un dosage de prolactine (PRL) durant les mois de juillet et août 2014. Une hyperprolactinémie était observée dans 102 prélèvements sur les 568 échantillons provenant de sujets différents (soit 18% des échantillons; 22 cas/110 hommes ; 80 cas/458 femmes) (Figure 1A).

Tableau 1 : Principales causes d'hyperprolactinémie

Physiologiques
Stress important, activité physique intense, crise convulsive Stimulation du mamelon, traumatisme/brûlure de la paroi thoracique Grossesse et allaitement Fluctuation physiologique de cause indéterminée avec hyperprolactinémie non confirmée
Pathologiques
Prolactinomes et adénomes hypophysaires mixtes (PRL+GH, ...) Hyperprolactinémies de déconnection/atteinte hypothalamique Tumeurs supra-sellaires (craniopharyngiome, méningiome, kyste de la poche de Rathke, germinome, métastase,...) Compression par un macroadénome hypophysaire non lactotrope ou par une autre masse sellaire (hypophysite,...) Lésions infiltratives (sarcoïdose, granulomatose, histiocytose,...) Irradiation hypothalamique Hypopituitarisme congénital avec atteinte de la tige pituitaire Syndrome de la selle turcique vide Section/traumatisme de la tige pituitaire Médicaments hyperprolactinémisants (voir tableau 2) Hypothyroïdie primaire sévère Insuffisance rénale chronique modérée à sévère Insuffisance hépatique/cirrhose Syndrome des ovaires micropolykystiques Hyperprolactinémie idiopathique Lésions nerveuses afférentes (paroi thoracique, moelle épinière) Causes exceptionnelles Sécrétion tumorale ectopique de prolactine (tumeur ovarienne, PEGome...) Mutation germinale du récepteur de la prolactine
Artéfactuelles
Macroprolactinémie Traitement par anticorps monoclonaux anti-récepteur prolactine (cancer du sein, cancer de la prostate)

Figure 1A



Nombre d'échantillons provenant de sujets différents entre le 01/07 et le 31/08 au laboratoire des Cliniques Saint-Luc, en fonction de leur concentration en prolactine (en µg/L). Les valeurs normales sont : pour les femmes pré-ménopausées < 25 µg/L ; pour les hommes et femmes post-ménopausées : < 15 µg/L.

- Chez 59 de ces patients (58%), les valeurs de prolactine n'étaient que très modérément augmentées ($< 40 \mu\text{g/L}$; valeurs normales : femmes pré-ménopausées $< 25 \mu\text{g/L}$; hommes et femmes post-ménopausées : $< 15 \mu\text{g/L}$) et, lorsqu'elles avaient été contrôlées ultérieurement, elles étaient normales dans plus de la moitié des cas.
- Chez 33 patients (32% dont 31 femmes), la prolactinémie était comprise entre 40 et $100 \mu\text{g/L}$, et parmi les 30 cas avec un dossier clinique suffisamment étayé, seuls 8 d'entre eux (27%) avaient un diagnostic évoqué de microprolactinome. Les autres causes étaient médicamenteuses ($n=4$), une irradiation cérébrale ($n=3$), une hyperprolactinémie de déconnection ($n=6$), une hyperprolactinémie idiopathique ($n=2$), une grossesse ($n=1$) et un syndrome des ovaires micropolykystiques ($n=1$), alors que l'hyperprolactinémie n'était pas confirmée dans un prélèvement ultérieur dans les autres cas ($n=5$) (Figure 1B).
- Parmi les 10 sujets restants (10% - dont 8 femmes) avec prolactinémie supérieure à $100 \mu\text{g/L}$, un diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine avait été posé chez 7 patients. Les 3 autres cas concernaient des patients traités par médicaments neuroleptiques.

Nous reverrons ici ces principales causes d'hyperprolactinémie autres que le prolactinome, et nous résumerons à la fin les principales étapes d'une démarche étiologique adéquate face à cette anomalie hormonale fréquente. Pour le lecteur intéressé par la problématique plus spécifique du prolactinome, nous le référons à d'autres articles publiés sur ce sujet (3,4).

BREFS RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Chez l'individu normal, la prolactine circulante est sécrétée exclusivement par les cellules hypophysaires lactotropes.

De même, une hyperprolactinémie est quasi toujours le résultat soit d'une sécrétion hypophysaire excessive de l'hormone, soit d'une accumulation anormale de prolactine sécrétée normalement par l'hypophyse.

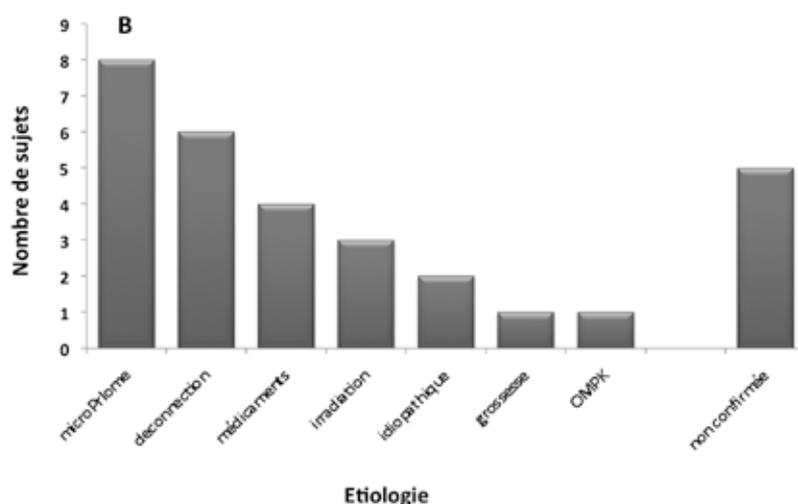
L'hypothalamus exerce un effet principalement inhibiteur sur cette sécrétion de PRL, via la dopamine qui est produite par les neurones hypothalamiques tubéro-infundibulaires et se fixe sur des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau des cellules lactotropes. La thyroïdolibérine (TRH), le peptide vasoactif intestinal (VIP), l'angiotensine II et les œstrogènes ont un effet stimulant sur la synthèse et/ou la sécrétion de PRL. D'autre part, une stimulation des mamelons ou la tétée d'allaitement induisent une libération réflexe de PRL, relayée par des voies nerveuses afférentes transitant par la moelle épinière.

La majorité de la prolactine circulante (85%) est de la prolactine native, monomérique et non glycosylée (199 acides aminés, poids moléculaire de 23 kDa). Il existe toutefois d'autres formes circulantes, notamment de la prolactine glycosylée (25 kDa), des fragments plus petits de 16 kDa, et surtout des agrégats de plusieurs molécules de PRL formant de plus grosses molécules : "big PRL" dimérique de 50 à 60 kDa ou "big-big PRL" multimérique de 150 kDa (cfr. paragraphe consacré à la macroprolactinémie). Ces formes, habituellement mineures, sont partiellement reconnues dans tous les immunodosages de prolactine actuellement utilisés et sont moins actives sur le plan biologique (5).

CAUSES PHYSIOLOGIQUES D'HYPERPROLACTINÉMIE

Celles-ci sont fréquentes, généralement responsables d'une hyperprolactinémie modérée ($< 50 \mu\text{g/L}$ ou $< 2x$ la valeur supérieure normale) et fluctuante, à l'exception de la grossesse et de la période du postpartum. Elles ne

Figure 1B



Nombre d'échantillons provenant de sujets différents avec une concentration observée en prolactine comprise entre 40 et $99 \mu\text{g/L}$ ($n=30$), en fonction de la cause identifiée

nécessitent aucun traitement et sont assez facilement exclues par le contexte ou la répétition à distance du dosage hormonal. Dans la plupart des cas, la cause exacte d'une hyperprolactinémie transitoire non confirmée reste inconnue.

La prolactine est sécrétée de manière pulsatile (10-12 pics sécrétoires/jour chez le sujet jeune) mais les pics sont surtout présents en fin de nuit et de faible amplitude. Les repas riches en protéines augmentent très légèrement les taux de PRL et il est donc préférable de faire les prélèvements en période pyrèprandiale. Tout stress, physique ou psychologique, peut induire une augmentation passagère de la prolactinémie, surtout chez la femme jeune. Cette augmentation ne dépasse habituellement pas 40 µg/l (1). Le simple stress de la ponction veineuse affecte très peu le taux de prolactine (augmentation < 10 µg/L) et l'utilisation d'un cathéter inséré 30 minutes avant le prélèvement ou des prélèvements multiples à 15-20 minutes d'intervalle ne semblent pas affecter de manière significative les valeurs de la prolactinémie (6).

Les œstrogènes stimulent chroniquement la synthèse et la sécrétion de PRL (1). Ceci explique partiellement que les taux soient plus élevés chez la femme pré-ménopausée. De même, il existe des fluctuations des concentrations de PRL au cours du cycle menstruel, avec des taux légèrement plus élevés au moment de et juste après l'ovulation. Il y a toutefois peu de variation significative des valeurs hormonales à d'autres moments du cycle et les pilules œstro-progestatives classiques n'affectent pas la prolactinémie. La prolactine s'élève graduellement au cours de la grossesse, pour atteindre des taux de 200 à 400 µg/l en fin de 3^{ème} trimestre. Après l'accouchement, les taux de PRL restent élevés en cas d'allaitement maternel et chaque tétée est suivie d'un pic de PRL. Toutefois, au cours des semaines suivantes, les taux de PRL vont progressivement diminuer et même parfois se normaliser alors même que l'allaitement se poursuit.

CAUSES PATHOLOGIQUES D'HYPERPROLACTINÉMIE AUTRES QUE LE PROLACTINOME

Celles-ci sont nombreuses et reprises dans le Tableau 1. Elles s'accompagnent quasi toujours de taux de PRL inférieurs à 150 µg/L. Nous ne reverrons ici que les causes les plus fréquentes.

1. LA MACROPROLACTINÉMIE

Il s'agit d'une hyperprolactinémie artéfactuelle, liée à la présence en quantité anormalement importante de molécules de 'big-big' PRL en circulation (PM > 150.000). Celles-ci sont constituées le plus souvent d'un complexe de plusieurs molécules de PRL monomériques et d'un anticorps de type IgG. Elles représentent normalement moins de 5% des formes circulantes. Ces macromolécules de prolactine ont une clairance diminuée et s'accumulent

donc dans la circulation (7). Elles ne passent toutefois pas les barrières capillaires, à l'exception peut-être de celles de la glande mammaire et du placenta.

C'est une cause fréquente d'hyperprolactinémie, représentant 15 à 35% des cas selon les séries (8). Sa fréquence et son amplitude dépendent toutefois du type d'immunodosage de prolactine utilisé dans le laboratoire. Ainsi certains dosages immunologiques automatisés reconnaissent particulièrement bien la macroprolactine (Roche Elecsys I[®], Abbott Architect[®],...) pouvant rapporter des concentrations en PRL très importantes, allant jusqu'à des valeurs de 200 µg/L, alors que d'autres dosages la reconnaissent moyennement (DPC Immulite[®]) ou très peu (Beckman Access[®], Roche Elecsys II[®],...) (5,9).

Dans la plupart des cas, une macroprolactinémie n'entraîne pas ou peu de symptômes mais des troubles du cycle, une galactorrhée ou des problèmes de libido ou de fertilité peuvent être retrouvés plus fréquemment que dans la population normale, dans 25 à 50% des cas (8). Le syndrome classique aménorrhée-galactorrhée est cependant très rare (10). Il faut penser à cet artéfact si les concentrations de prolactine varient beaucoup en fonction de l'immunodosage utilisé (5,11), si la patiente est asymptomatique ou présente des symptômes atypiques, et/ou si l'IRM hypophysaire est normale. Cependant, vu la fréquence de la macroprolactinémie, il est fortement conseillé d'éliminer ce diagnostic de principe afin d'éviter des examens complémentaires inutiles, et surtout un traitement inapproprié (8).

La chromatographie de filtration sur gel qui sépare les molécules en fonction de leur poids moléculaire est la méthode de choix mais elle est coûteuse et chronophage. Le test de précipitation au polyéthylène glycol (PEG) est utilisé dans la plupart des laboratoires. Le PEG entraîne une précipitation de la macroprolactine qui est éliminée par centrifugation. Le diagnostic de macroprolactinémie est retenu si le pourcentage de récupération de la prolactine dans le surnageant est inférieur à 40% et exclu si la récupération est supérieure à 60%. Une zone grise persiste pour des pourcentages compris entre 40 et 60%. Une concentration absolue normale de prolactine dans le surnageant est également un critère diagnostique important de macroprolactinémie 'pure' (12). Les intervalles de référence de ces valeurs normales doivent cependant être bien validés en fonction du type de dosage utilisé dans le laboratoire (13).

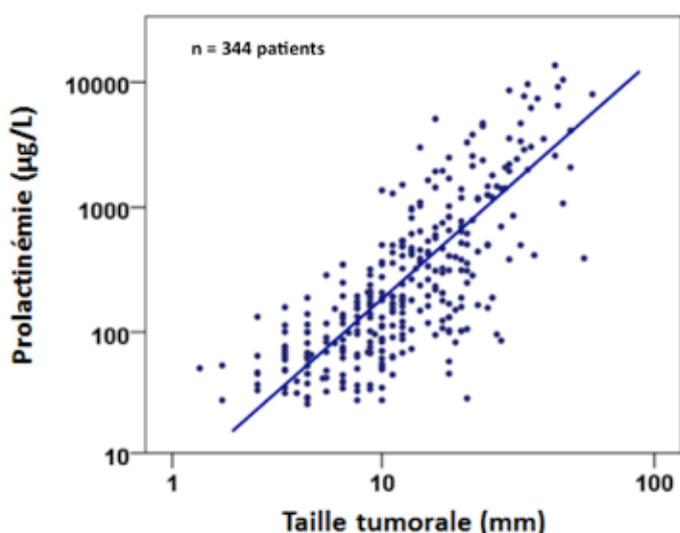
Tout récemment, la comparaison des valeurs de prolactinémie obtenues par deux dosages avec immunoréactivité très différente pour la macroprolactine couplée à la précipitation par PEG a été proposée comme une méthode simple permettant d'éviter la filtration sur gel dans un nombre significatif de cas (11).

2. LES AFFECTIONS DE L'HYPOTHALAMUS ET DE LA TIGE PITUITAIRE

Une tumeur hypothalamique ou de la tige pituitaire (craniopharyngiome, kyste de la poche de Rathke, gliome, hamartome, métastase, ...), une maladie infiltrative du système nerveux central (sarcoïdose, histiocytose, granulomatose...), une hypertension intracrânienne ou des lésions hypothalamiques induites par une radiothérapie peuvent entraîner une élévation de la prolactine par perte du contrôle dopaminergique inhibiteur. Les mêmes mécanismes sont responsables de l'hyperprolactinémie dite 'de déconnection' constatée lors de section traumatique ou de compression de la tige pituitaire par un macroadénome hypophysaire non lactotrope, un autre processus tumoral (méningiome,..) ou une expansion herniaire de liquide céphalo-rachidien sous tension dans la selle turcique (arachnoidocèle ou "selle turcique vide") (1).

Bien qu'il existe habituellement une bonne corrélation entre le volume de la tumeur hypophysaire et les concentrations sériques de PRL (Figure 2), le diagnostic différentiel entre un macroprolactinome peu sécrétant (par ex. nécrotico-hémorragique ou kystique) et un autre type de macroadénome (non fonctionnel,...) avec hyperprolactinémie de déconnection peut constituer un vrai problème pour le clinicien. Le seuil maximal d'une hyperprolactinémie de déconnection varie selon le sexe et selon les études. Il se situe aux environs de 60 µg/L chez l'homme et aux environs de 150 µg/L chez la femme (14-16). Au-delà de ces valeurs, le diagnostic de prolactinome est donc hautement probable.

Figure 2



Corrélation observée entre la concentration en prolactine (µg/L) au moment du diagnostic et le plus grand diamètre de l'adénome hypophysaire mesuré à l'imagerie par résonance magnétique chez 240 patients avec prolactinome (série personnelle; données non publiées)

La valeur diagnostique des tests de stimulation (TRH, métoclopramide) est très faible. Ainsi l'injection de TRH induit une réponse significative de la prolactinémie dans environ 70% des hyperprolactinémies de déconnection mais aussi dans 35% des prolactinomes (17). De plus, la réponse à la TRH ou aux antidopaminergiques ne permet pas de prédire avec une fiabilité suffisante si l'IRM hypophysaire sera normale ou pas (18).

Par contre en cas de doute, un test thérapeutique de 3 à 4 mois par agonistes dopaminergiques (cabergoline, 2 x 0,5 mg/semaine) peut être utile. Ce traitement peut en effet induire une diminution rapide et significative de la taille tumorale dans la majorité des cas de macroprolactinome (19,20), alors qu'il n'aura que peu ou pas d'effet sur une autre variété de tumeur sellaire (macroadénome non fonctionnel, kyste de la poche de Rathke, ...).

3. LES MÉDICAMENTS

Les médicaments hyperprolactinémisants représentent la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non tumorale (19,21).

Les neuroleptiques (ou agents antipsychotiques) et les antiémétiques sont les plus fréquemment incriminés (Tableau 2). Ainsi 40 à 90% des patients sous phénothiazines (levopromazine), butyrophénones (halopéridol) ou thioxanthènes (flupentixol), et 50 à 100% des patients sous benzamides (sulpiride, amisulpride) ou rispéridone ont une hyperprolactinémie (22,23). Dans une étude de 106 patients sous neuroleptiques, une hyperprolactinémie était observée respectivement chez 81, 35 et 38% des patients prenant de la rispéridone, de l'olanzapine, ou des antipsychotiques typiques (23). Cette hyperprolactinémie peut être symptomatique et induire de la galactorrhée, une aménorrhée et/ou des troubles sexuels.

Les taux de PRL associés à la prise de ces médicaments sont le plus souvent compris entre 25 et 100 µg/L, mais peuvent parfois excéder 200 µg/L avec la métoclopramide, la rispéridone, et certaines benzamides comme le sulpiride ou l'amisulpride (25). Les mécanismes impliquent bien sûr l'effet anti-dopaminergique de ces médicaments qui peut toutefois avoir un impact variable sur la prolactinémie, notamment en fonction du sous-type de récepteurs dopaminergiques présents sur les cellules lactotropes.

Les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ainsi que les antihistaminiques H2 comme la cimétidine ou la ranitidine peuvent aussi élever - plus modestement - la prolactinémie, en augmentant le tonus sérotoninergique qui stimule la sécrétion de prolactine (26). Il en est de même des dérivés de la morphine et de la cocaïne, et de certains médicaments hypotenseurs - relativement peu utilisés - comme l'alpha-méthyl-dopa, la réserpine ou le verapamil, qui peuvent être aussi responsables d'une hyperprolactinémie modérée par blocage des voies dopaminergiques à divers niveaux (26). L'effet des œstrogènes a déjà été mentionné précédemment. Il reste cependant controversé (21).

Tableau 2. Principales classes médicamenteuses responsables d'hyperprolactinémie*

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
Antipsychotiques/neuroleptiques	
Typiques : phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides : sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques : rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++/++/+
Antidépresseurs	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+/±
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+/±
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
Autres	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ (transitoire)
Médicaments du système gastro-intestinal	
Anti-émétiques	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
Anti-histaminiques H2	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardio-vasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Résépine	+
Labétalol	±
Autres	
Œstrogènes	±

* Adapté de la référence 26. Pour les divers médicaments appartenant à ces classes, le lecteur est invité à se référer aux répertoires médicamenteux existants.

Devant une hyperprolactinémie induite par médicaments, il faut d'abord envisager l'arrêt du traitement si celui-ci est possible. En règle générale, cette interruption du médicament responsable est suivie en quelques jours à quelques semaines d'une normalisation des taux de PRL (en fonction de la demi-vie biologique du médicament). Si ce n'est pas le cas, une autre cause, éventuellement tumorale, doit être envisagée. Si le médicament doit être poursuivi et que le patient est asymptomatique, une simple surveillance est indiquée. Plus complexe est l'attitude à adopter face à un patient symptomatique (par ex. galactorrhée invalidante) chez lequel l'arrêt du traitement antipsychotique est contre-indiqué par le psychiatre. Dans ce cas, il faut suggérer le recours à un autre neuroleptique et/ou antidépresseur n'entraînant habituellement pas ou peu d'hyperprolactinémie (aripiprazole, clozapine, escitalopram, venlafaxine (26). Si ce changement de traitement s'avère toutefois impossible, un traitement par de faibles doses d'agoniste dopaminergique peut être administré prudemment. Ce traitement est cependant

parfois peu efficace et, à fortes doses, risque d'aggraver les troubles psychiatriques sous-jacents.

4. L'HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE

L'hypothyroïdie primaire est une cause classique mais relativement rare d'élévation de la prolactinémie, habituellement < 50 µg/l (1,27). Elle doit être sévère et prolongée, et peut alors entraîner un aspect hyperplasique, pseudo-tumoral de la glande hypophysaire (28), probablement lié à la stimulation chronique des cellules lactotropes et thyrotropes. Les mécanismes responsables de l'hyperprolactinémie sont d'une part l'élévation de la production de TRH qui stimule la sécrétion de prolactine, d'autre part une diminution de la clairance métabolique de la prolactine. L'administration d'hormones thyroïdiennes corrige rapidement toutes ces anomalies (Figure 3).

Figure 3



TSH > 150 mU/L
T4 libre 4,0 ng/L
PRL 38 µg/L

A. Imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse (coupe coronale, pondération T1 après injection de gadolinium) chez un jeune patient de sexe masculin âgé de 18 ans, avec hypothyroïdie primaire sévère. L'IRM montre un aspect nettement élargi mais homogène de la glande qui soulève le chiasma optique, aspect compatible avec une hyperplasie hypophysaire. La concentration de TSH est supérieure à 150 mU/L et celle de prolactine s'élève à 38 µg/L (valeurs normales < 15).



TSH 1,2 mU/L
T4 libre 12,0 ng/L
PRL 6,1 µg/L

B. IRM réalisée dans les mêmes conditions après 3 mois de traitement par L-thyroxine et correction de l'hypothyroïdie. La glande hypophysaire a retrouvé un aspect normal. De même la prolactinémie s'est normalisée à 6,1 µg/L.

5. L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Une hyperprolactinémie modérée (25-100 ng/ml) est présente chez 80% des femmes et environ 30% des hommes porteurs d'une insuffisance rénale terminale, et chez 10 à 20% de patients avec une insuffisance rénale chronique modérée. Cette hyperprolactinémie est liée à la fois à une augmentation de la sécrétion de PRL et à une diminution de sa clairance (29).

6. LE SYNDROME DES OVAIRES MICROPOLYKYSTIQUES

Une hyperprolactinémie modérée (< à 50 µg/L) est retrouvée chez 10 à 15 % des femmes avec un syndrome des ovaires micropolykystiques (30). Les causes en sont mal connues et l'association entre les deux entités pourrait n'être que fortuite (31). On invoque toutefois le rôle potentiel de l'hyperoestrogénémie chronique du syndrome OMPK ou une stimulation de l'axe GnRH-LH. Il est intéressant de noter que les concentrations de prolactine se normalisent le plus souvent sous traitement par pilule oestro-progestative. Dans le cas contraire, une autre étiologie doit être recherchée.

7. L'HYPERPROLACTINÉMIE IDIOPATHIQUE

Il s'agit d'une élévation modérée (25-100 µg/l) et fluctuante de la prolactinémie, confirmée à plusieurs reprises, sans adénome hypophysaire identifiable à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée de manière optimale (18) et sans autre cause évidente d'élévation de la PRL. Elle est vraisemblablement secondaire à une hyperplasie des cellulaires lactotropes ou à un adénome microscopique (< 2-3 mm). L'évolution spontanée se caractérise par une régression spontanée de l'hyperprolactinémie (30 à 40%), une stabilité (50%) ou rarement une évolution vers un microadénome hypophysaire typique (10 à 20%) (1,3). Un traitement ne se justifie que si l'hyperprolactinémie est symptomatique.

8. CAUSES EXCEPTIONNELLES

Parmi celles-ci, mentionnons simplement :

- de très rares tumeurs non pituitaires produisant de la prolactine soit au départ de tissu hypophysaire ectopique au sein des ovaires (32), soit au départ d'une tumeur à cellules épithélioïdes périvasculaires ou PECome (33) ;

- la mise en évidence – à ce jour unique - d'une mutation avec perte de fonction du gène du récepteur à la prolactine, responsable d'hyperprolactinémie familiale (34).

9. QUELQUES MOTS SUR LE PROLACTINOME

Comme déjà signalé, si les concentrations de prolactine sont supérieures à 150 µg/l (60 µg/L chez l'homme), en l'absence de macroprolactinémie et de traitement par certains neuroleptiques forts, le diagnostic de prolactinome est hautement probable et l'IRM mettra généralement la lésion en évidence. Il s'agira d'ailleurs assez souvent d'un microadénome de taille > à 5 mm rendant l'éventualité d'un incidentalome hypophysaire peu probable. Un traitement médical par agonistes dopaminergiques sera logiquement instauré.

Si le niveau de prolactinémie est plus faible, compris entre 30 et 150 µg/L et que le bilan diagnostique a conduit à la mise en évidence à l'IRM d'un adénome hypophysaire tout en excluant une autre cause évidente, le diagnostic de prolactinome reste généralement évoqué. Il faut se rappeler toutefois que la confirmation formelle de ce diagnostic est souvent manquante en l'absence de traitement neurochirurgical et de vérification anatomo-

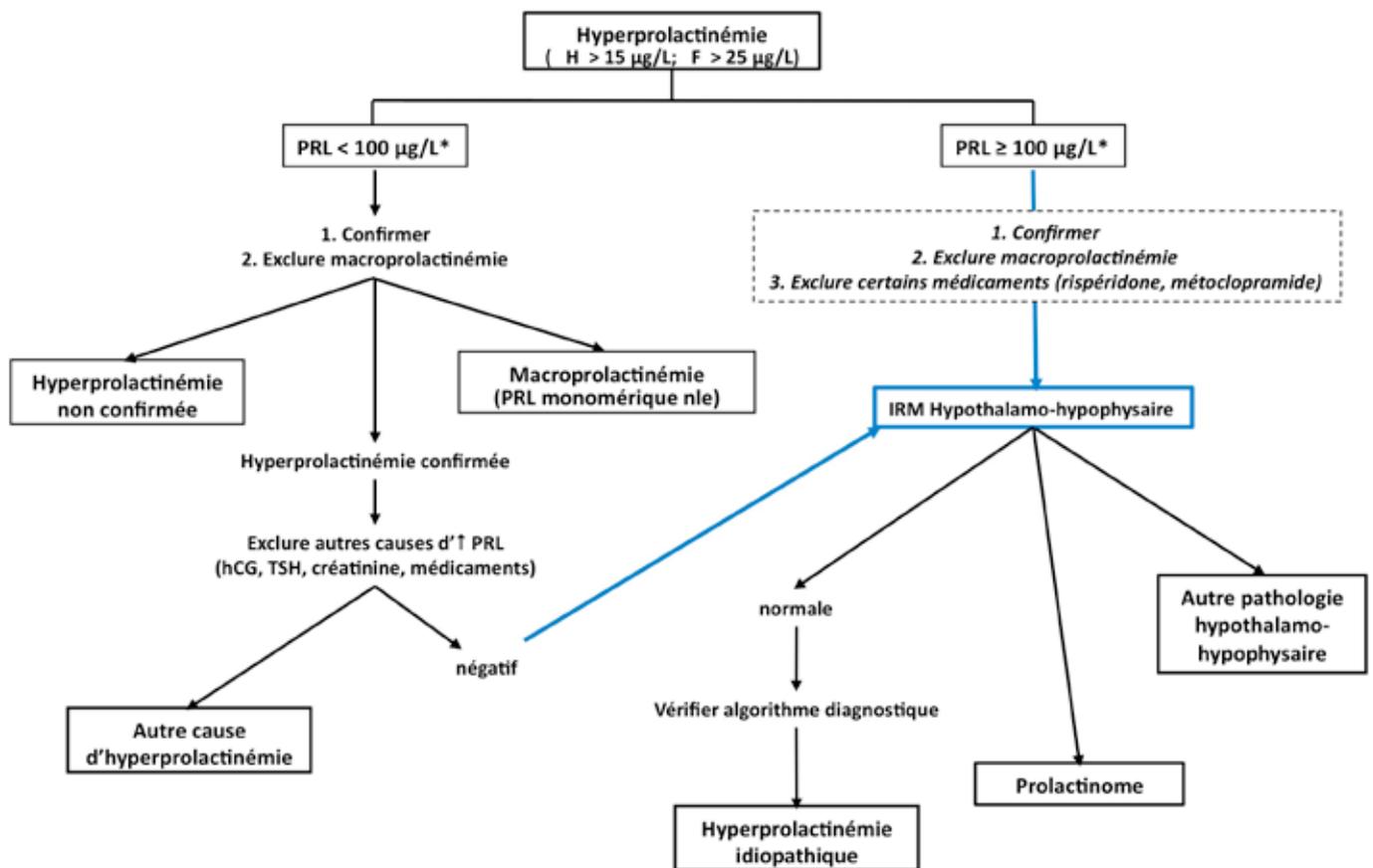
pathologique. Or, dans de telles conditions, l'exactitude diagnostique n'est que de 75% environ, comme bien démontré dans une série de 409 adénomes hypophysaires opérés (dont 233 macroadénomes) avec un diagnostic préopératoire « avéré » de prolactinome. Dans 101 cas (25%), l'examen anatomo-pathologique avait démontré un autre diagnostic ! (adénome non fonctionnel, adénome somatotrope, craniopharyngiome,...) (35).

Il est donc important de rester vigilant à l'éventualité d'une autre cause d'hyperprolactinémie, en particulier un autre type de tumeur sellaire qui pourrait continuer à croître malgré le traitement bien conduit par agonistes dopaminergiques et la correction parfaite de l'hyperprolactinémie !

ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE

En guise de conclusions, un arbre décisionnel est proposé concernant le bilan étiologique d'une hyperprolactinémie, en tenant compte du niveau de prolactine, inférieur ou supérieur au seuil arbitraire de 100 µg/L. En pratique, comme nous l'avons vu, celui-ci doit plutôt être fixé à 60 µg/L chez l'homme et 150 µg/L chez la femme pré-ménopausée ou sous traitement hormonal substitutif de sa ménopause (Figure 4).

Figure 4



Algorithme décisionnel proposé pour le bilan étiologique d'une hyperprolactinémie, en tenant compte du niveau initial de prolactine, inférieur ou supérieur au seuil de 100 µg/L. * Ce seuil est donné à titre indicatif. En pratique, comme nous l'avons vu, celui-ci dépend du type de dosage utilisé par le laboratoire (± sensible à la macroprolactine par exemple) ainsi que du sexe et de l'activité ovarienne.

Si le taux de PRL est faiblement élevé (< 100 µg/L), il faut d'abord répéter le dosage en évitant si possible lors du deuxième prélèvement les situations pouvant entraîner une augmentation de la prolactine (abstention de tout médicament hyperprolactinémiant pendant les jours précédents ; éviter une période postprandiale précoce, le milieu du cycle ou un stress préalable important). Si l'hyperprolactinémie est confirmée, toutes les causes doivent être ici envisagées. L'anamnèse exclura une cause médicamenteuse et le contexte clinique ainsi que le laboratoire doivent permettre d'exclure une macroprolactinémie, une grossesse débutante, une hypothyroïdie périphérique, une insuffisance rénale ou hépatique.

En l'absence de cause évidente, l'IRM hypophysaire est indiquée. Son interprétation devra se baser sur la présence de symptômes évocateurs, la corrélation entre les taux

hormonaux et la taille de la tumeur ainsi que sur le bilan hypophysaire élargi (penser notamment à exclure une acromégalie !). Si l'IRM réalisée dans de bonnes conditions est normale, on conclura à une hyperprolactinémie idiopathique en proposant toutefois un contrôle de l'imagerie à un an.

Si le taux de PRL est élevé, supérieur à 100 µg/l, un prolactinome est probable, et ce d'autant plus que la valeur hormonale est élevée. En l'absence de cause évidente comme un traitement par certains neuroleptiques déjà cités, il faut réaliser d'emblée l'IRM hypophysaire. Celle-ci montrera une pathologie hypophysaire dans la majorité des cas. Le bilan sera ensuite complété en fonction des résultats (évaluation de la fonction gonadique, des autres hormones hypophysaires, examen ophtalmologique, ostéodensitométrie, etc...).

RÉFÉRENCES

1. Snyder P. Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia. *UptoDate*® 2018 ; <http://www.uptodate.com/contents>, site consulté le 07 février 2018.
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein ME *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-273.
3. Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: *The Pituitary*, 467-514, Melmed S (ed), Elsevier Academic Press, New York, 2017, 4th edition.
4. Primeau V, Maiter D. Prise en charge du prolactinome en 2011. *Med Clin Endocrinol Diab* 2011; Suppl: 8-15.
5. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5410-5415.
6. Ferriani RA, Silva de Sá MF. Effect of venipuncture stress on plasma prolactin levels. *Int J Gynaecol Obstet* 1985; 23: 459-462.
7. Ahlquist JA, Fahie-Wilson MN, Cameron J. Variable detection of macroprolactin: a cause of apparent change in serum prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:123-124.
8. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 633-643.
9. Fahie-Wilson M, Bieglmayer C, Kratzsch J, Nusbaumer C, Roth HJ, Zaninotto M *et al.* Roche Elecsys Prolactin II assay: reactivity with macroprolactin compared with eight commercial assays for prolactin and determination of monomeric prolactin by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Lab* 2007; 53: 485-492.
10. Vallette-Kasic S., Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A *et al.* Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endoc Metab* 2002; 87: 581-588.
11. Parlant-Pinet L, Harthé C, Roucher F, Morel Y, Borson-Chazot F, Raverot G *et al.* Macroprolactinaemia: a biological diagnostic strategy from the study of 222 patients. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 687-695.
12. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504-1509.
13. Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem* 2008; 54: 1673-1681.
14. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N *et al.* Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 524-529.
15. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C *et al.* Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 193-200.
16. Behan LA, O'Sullivan EP, Glynn N, Woods C, Crowley RK, Tun TK *et al.* Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 508-514.
17. Le Moli R, Endert E, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. A: the TRH test in patients with hyperprolactinaemia. *Neth J Med* 2003; 61: 44-48.
18. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 98-105.
19. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA *et al.* Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
20. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6): R213-227.

RÉFÉRENCES

21. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1050–1057.
22. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000; 6: 425–429.
23. Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 513–516.
24. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 686–690.
25. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 109–114.
26. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 281–289.
27. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 185–191.
28. Groff TR, Shulkin BL, Utiger RD, Talbert LM. Amenorrhea-galactorrhea, hyperprolactinemia, and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 865.
29. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846–852.
30. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 77–84.
31. Robin G, Cateau-Jonard S, Young J, Dewailly D. Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39: 141–145.
32. Elms AF, Carlan AJ, Rich AE, Cerezo L. Ovarian tumor-derived ectopic hyperprolactinemia. *Pituitary* 2012; 15: 552–555.
33. Korytnaya E, Liu J, Camelo-Piragua S, Sullivan S, Auchus RJ, Barkan A. Ectopic prolactin secretion from a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3960–3964.
34. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuddin M *et al.* Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 2012–2020.
35. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Extensive personal experience. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1711–1719.

CORRESPONDANCE

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition

Avenue Hippocrate, UCL 54.74

B-1200 Bruxelles, Belgique.

Tél 32-2-764.54.75

Fax 32-2-764.54.18

dominique.maiter@uclouvain.be

Diagnostic et traitement de l'hypoparathyroïdie

Marie-Christine Vantghem

La parathormone (PTH), sécrétée par les parathyroïdes, est le principal régulateur de l'homéostasie du calcium. Elle augmente la résorption osseuse et la réabsorption tubulaire rénale du calcium, la 1-alpha hydroxylase, la 1-25 hydroxy-vitamine D et l'absorption intestinale du calcium. Son défaut de sécrétion entraîne une hypoparathyroïdie acquise, parfois transitoire, ou génétiquement déterminée, qui peut apparaître à un âge variable.

I. Les principaux signes cliniques sont :

- musculaires (raideur musculaire, douleurs, crampes, laryngospasme) ;
- cardiaques (QT long, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- neurologiques (crises de tétanie, paresthésies, troubles de concentration et /ou du comportement, anxiété, dépression, troubles de mémoire, agitation, altération de la qualité de vie, épilepsie, calcifications des noyaux gris centraux).

L'hypocalcémie peut se révéler par des signes **aigus** (convulsions, tétanie, laryngospasme) ou **chroniques** devant les symptômes sus cités ou des complications, notamment :

- rénales : néphrocalcinose, lithiases, insuffisance rénale chronique liée à l'hypercalciurie possiblement favorisée par le traitement... ;
- ophtalmologiques (cataracte) ;
- dentaires ;
- calcifications sous-cutanées, mais aussi rénales et cérébrales.

Les signes latents d'hypocalcémie peuvent être démasqués par la manœuvre de Trousseau ou un signe de Chvostek

II. Le diagnostic biologique repose sur une calcémie basse à 2 reprises avec PTH inappropriée dans les valeurs basses (le plus souvent < 20pg/mL (Tableau 1). La phosphatémie peut être élevée.

Tableau 1. Quelques définitions

Forme ionisée plasmatique = forme active (55%)

Liée aux protéines (surtout à l'albumine) 40%

Calcémie corrigée = (calcémie mesurée (mg/l) - albumine (g/l)) + 35

Ca corrigée = calcémie mesurée (mg/l) - [0,4 x protidémie (g/l) + 33]

Ca corrigée = [calcémie mesurée (mg/l)] / [0,55 + (protidémie (g/l) / 160)]

Ca corrigé (mmol/l) = Ca mesuré (mmol/l) + 0,02 (40 - alb en g/l)

Conversion : mg/l x 25 x 10⁻³ = mmol/l: ex: Calcémie 100mg/l= 2,5 mmol/l

mmol/l x 40 = mg/l: ex: Calcémie 2 mmol/l = 80mg/l

Hypoparathyroïdie = calcémie basse à 2 reprises et PTH inappropriée
phosphorémie peut être élevée

Tableau 2. Causes d'hypocalcémie

PTH basse < 20 pg/mL	PTH haute
<p>Hypoparathyroidie Acquises et / ou transitoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie - Auto-immune - Radiothérapie - Infiltration, surcharge - Hypomagnésémie - Alcool - Néonatale // HPT maternelle <p>Génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalies du gène de la PTH - Anomalies développement des paraT - Isolées: mutations activatrices CaSR - Syndromiques <ul style="list-style-type: none"> - Malformation, - Cytopathies mit/oxydation AG, - APECED 	<p>Pseudohypoparathyroidie = Résistance à PTH</p> <p>HPT secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRC - Déficit en vitamine D - Rachitisme vit D-résistant - Dénutrition - malabsorption - Fuite tubulaire de calcium

III. Le diagnostic différentiel permettra d'écarter les hypocalcémies à PTH haute liées à une résistance à la PTH (pseudohypoparathyroïdies, souvent syndromiques) ou une ascension de la PTH réactionnelle à une hypocalcémie d'autre origine (Tableau 2-droit).

IV. Les différentes étiologies sont résumées sur le Tableau 2-gauche.

- Causes acquises, la principale étant l'hypoparathyroïdie post-thyroïdectomie, suivie par les hypoparathyroïdies

auto-immunes hors APECED. La thyroïdectomie après chirurgie bariatrique est plus à risque d'une hypoparathyroïdie dont l'équilibre est particulièrement difficile.

- Causes congénitales, notamment génétiques, les 2 plus fréquentes étant le syndrome de Di-George par anomalie du chromosome 22 avec anomalie très fréquente du pavillon de l'oreille et le syndrome HDR caractérisé par une surdité et des anomalies rénales plus inconstantes (Tableau 3).

Tableau 3. Hypoparathyroïdies génétiques

Syndromiques	Isolées
<ul style="list-style-type: none"> - APECED: AIRE alopecie - Syndrome de DiGeorge oreilles - Syndrome HDR ou syndrome de Barakat sourd GATA 3 - Cytopathies mitochondriales ADN mitochondrial maternel - Syndrome HRD ou Sanjad-Sakati retard mental, dysmorphie, petite taille - Syndrome de Kenny-Caffey petite taille, ostéosclérose, anomalies oculaires, - 1: autosomique récessive: <i>TBCE</i> chaperone E tubuline spécifique - 2: autosomique dominant <i>FAM11A</i> (parfois dysplasie osseuse) - Syndrome CHARGE, Dubovitz 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>CaSR</i>: Calcium sensing receptor - <i>GNA11</i>: G alpha 11 - <i>GCMB</i>: Glial Cell Missing - <i>PTH</i> - <i>SOX 3</i>: Lié à l'X - ... <p style="text-align: center;">Etude NGS</p> <p style="text-align: center;">CGH Array</p>

Tableau 4. Bilan d'une hypoparathyroïdie

1) Confirmer l'hypoparathyroïdie	Calcémie, phosphorémie, protidémie, calciurie et créatinurie de 24h
	PTH, 25-OH vitamine D et 1-25 OH vitamine D, parfois PTHrP
	Magnésémie, magnésurie des 24h
2) Evaluer le retentissement	Consultation d'ophtalmologie
	Echographie rénale
	Scanner cérébral
3) En l'absence de chirurgie, en fonction du contexte syndromique et de l'enquête familiale	1. Auto-immunité? : Ac anti-CaSR, anti-TPO, -21 hydroxylase, GAD
	2. Caryotype et FISH 22q11 (Di George)
	3. Etude NGS des gènes <i>CaSR</i> , <i>AP2S1</i> , <i>PTH</i> , <i>GCM2</i>
	4. <i>AIRE</i> , <i>Cytopathie mitochondriale</i> , <i>GATA3 (HDR)</i> , <i>HRD</i>
	5. <i>CGH array</i>

Le **tableau 4** résume les principaux éléments du diagnostic positif et étiologique des hypoparathyroïdies.

V. Le traitement classique de l'hypoparathyroïdie consiste en une supplémentation vitamino-calcique (Tableau 5), en s'assurant en l'absence d'interférence médicamenteuse (Tableau 6). Les règles d'adaptation du traitement sont

résumées dans le Tableau 7. En cas de mauvais contrôle sous traitement conventionnel, l'injection de PTH recombinante peut être utilisée, soit sous forme de rhPTH 1-34 (fragment N-terminal) en ATU ou rhPTH 1-84 (PTH intacte). La grossesse et l'allaitement sont des situations nécessitant des contrôles biologiques fréquents et une

Tableau 5. Traitement conventionnel : formes vitaminiques D

Vitamine D	Dose habituelle	Début et durée d'action jours
<i>Calcitriol</i> 1,25(OH) ₂ D ₃ Cp 0,25 µg et solution 1 µg/ml	0,25 – 2 mcg 1 à 2 x/j	1 à 2 - 2 à 3 Le plus puissant
<i>Alfacalcidol</i> 1alpha (OH)D ₃ Cp 0,25 - 0,5 -1 µg	0,5 à 4 mcg 1x/j	1 à 2 - 5 à 7
<i>Dihydrotachystérol</i> Indisponible en France	0,2 à 1 mg / j	4 à 7 - 7 à 21
Vitamine D ₂ (<i>ergo</i>) <i>calciférol</i> ou Vitamine D3 <i>cholécalférol</i> solution buvable 80,100 et 200 000 IM 200 000 unités	25 à 100 000 50 à 200 000 UI / jour	10 à 14 – 14-75

Tableau 6. Modificateurs du métabolisme calcique

Médicament	Mécanismes	Conséquences
Diurétiques de l'anse	Augmente calciurie (CaU)	HypoCa / hyperCaU
Thiazidiques	Diminue calciurie	HyperCa / hypoCaU
Glucocorticoïdes	Diminue absorption digestive du calcium+ augmente CaU	Hypocalcémie
Antirésorptifs osseux	Diminue turn-over osseux	Hypocalcémie
ChimioT <i>cisplatine/ 5FU</i> <i>amphotéricine</i>	Diminue magnésémie	Hypocalcémie
Digitaliques	L'hypoCa diminue l'efficacité	Arythmies
Diarrhée / MICA malabsorption	Diminue absorption digestive du calcium et vitD	Hypocalcémie
Equilibre acide- base	Modification de liaison Ca-Alb	HypoCa si correction d'acidose métabolique

Tableau 7. Traitement conventionnel de l'hypoparathyroïdie

- Régime riche en produits laitiers / 0,5 g Ca élément (carbonate) 1 à 3 x/j
- 0,5 à 2 µg de calcitriol
- Ré-évaluation tous 3-6 mois Ca – P - Mg et créatinine
- Calciurie des 24H et 25OHvit D 1x/an

Objectifs : Calcémie: 2,1 à 2,3 mmol/L - sans symptômes

Réévaluation après 1 à 2 semaines

Optimiser les objectifs

Si hypercalciurie (>250 F; 300mg/J H) diminuer apport Ca, Na ± thiazide

Si hyperphosphatémie: régime pauvre en P: *lait, jaune d'œuf, chocolat, poisson, foie, pruneaux, céréales complètes, quinoa, sodas* diminuer vit D active, augmenter apport Ca

Si hypomagnésémie: ajouter Magnésium

Si déficit en vitamine D: 400-800 UI 25OH vit D/j si <50nmol/l

diminution de l'apport vitamino calcique du fait de la sécrétion de PTH-RP par le placenta et la glande mammaire (Tableau 8). L'impact sur la qualité de vie des patients ne doit pas être négligé. L'éducation thérapeutique est importante, tandis que les associations de patients peuvent s'avérer d'un grand soutien (Tableau 9).

Tableau 8. Hypoparathyroïdie et grossesse

Physiologie: production importante de 1-25 OH vitamine D placentaire

- augmentation de l'absorption intestinale de calcium et phosphore, calciurie
- augmentation progressive de PTHrP (++) lactation) qui majore la résorption osseuse et la réabsorption rénale de calcium // diminution PTH

Complications

- Maternelles: hyperexcitabilité neuro-musculaire
- Obstétricales: avortement spontané, mort-né, prématurité si Ca < 70mg/l)
- Fœtales/NN: HPT II à l'hypo- ou hypopara II hyper-calcémie maternelle

Traitement

- Amélioration possible durant la grossesse / gdes variations individuelles.
- Surveiller calcémie / 2 semaines y compris pendant l'allaitement
- Objectif : calcémie corrigée / albuminémie ou calcium ionisé normal bas

Post-partum – lactation: Diminution des besoins en calcitriol dès J1- J2

Tableau 9. Education thérapeutique

- **Définition, causes, moyens diagnostiques**
- **Le traitement:** prendre LT4 à distance du Calcium et du fer
objectifs du traitement et surveillance
Emmener ses traitements dans ses bagages à main
- **Les symptômes d'hypo ou d'hypercalcémie, la conduite à tenir**
- **Ce qui peut affecter la calcémie**
- **nourriture:** l'excès de fibres, épinards, tomates, alcool, boisson gazeuse
- **déshydratation** (boire au moins 8 verres/ jour)
- **maladie intercurrente:** fièvre, infection, sudation, diarrhée, vomissement, chirurgie (même dentaire)
- **menstruations, ménopause**
- **l'exercice musculaire**

Cfr hypopara.org.uk

RÉFÉRENCES

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug; 173(2):G1-20.
2. National Diagnosis and Treatment Protocol (PNDS) HYPOPARATHYROIDISM Reference Centre for rare diseases of calcium and phosphate metabolism July 2017
3. Espiard S, Vantyghe MC, Desailoud R Actualisation sur l'hypoparathyroïdie : un peu de théorie, beaucoup de pratique: Update on hypoparathyroidism: a little theory, a lot of practice. Ann Endocrinol (Paris). 2017 Oct; 78 Suppl 1:S1-S10.
4. Sites des associations de patients : www.hypoparathyroidisme.fr (langue française) / www.hypopara.org.uk (langue anglaise)

CORRESPONDANCE

Pr MARIE-CHRISTINE VANTYGHM
Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
CHU Lille
France

L'année en lipidologie : de nouvelles perspectives thérapeutiques

Michel Farnier

De nouvelles approches thérapeutiques sont en développement en lipidologie. L'une des classes les plus importantes est celle des inhibiteurs de PCSK9, protéine qui régule l'activité des LDL récepteurs. Les anticorps monoclonaux humains alirocumab et évolocumab diminuent de 50-60 % le taux de LDL-cholestérol et les premiers résultats des essais de prévention cardiovasculaire ont été présentés cette année. Une inhibition de la synthèse de PCSK9 par un ARN interférent, l'inclisiran, est également en développement. Des espoirs proviennent aussi des inhibiteurs de la protéine 3 de type angiopoïétine, anticorps monoclonaux qui diminuent la production des LDL par les lipoprotéines riches en triglycérides. De plus des oligonucléotides antisens de l'apoCIII (volanesorsen) sont très efficaces pour abaisser les triglycérides avec des résultats encourageants dans le cadre des hyperchylomicronémies familiales. Enfin, des antisens de l'apolipoprotéine(a) sont en études cliniques. Parmi les stratégies agissant plus spécifiquement sur les HDL, plusieurs échecs successifs sont intervenus avec des HDL reconstituées, mais il reste encore en développement certains inhibiteurs de la CETP. Par ailleurs, un nouvel activateur PPAR α plus sélectif, le pémafibrate, est testé chez le patient diabétique pour agir sur la dyslipidémie athérogène de ces patients et deux essais de prévention cardiovasculaire utilisant des acides gras oméga 3 en association aux statines sont en cours.

Au total, de nombreux espoirs existent pour agir de façon plus spécifique sur des cibles modulant le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques. Le véritable défi auquel se heurtera la nouvelle génération d'agents lipido-régulateurs sera fort probablement l'accessibilité à l'ère d'une médecine de précision.

CORRESPONDANCE

Michel Farnier

Point Médical – Dijon

“ L'obèse métaboliquement sain ” : mythe ou réalité ?

Jean-Paul Thissen

METABOLICALLY HEALTHY OBESITY: MYTH OR REALITY?

Obesity is associated with a reduction in life expectancy, largely related to an increased risk of cardiovascular disease. Nevertheless, a substantial proportion of obese subjects do not exhibit the cardio-metabolic risk factors that are usually associated with obesity, hence the concept of “metabolically healthy obesity” (MHO). The prognosis of MHO subjects remains controversial, partly because of the lack of standard definition and probably the transient nature of this condition. Several mechanisms that account for the MHO phenotype have been suggested, including the distribution of adipose tissue and degree of cardiorespiratory fitness. It might likewise be possible that the good apparent prognosis of MHO subjects results from different biases, such as the use of body mass index to evaluate the condition's severity, whereas an assessment of adipose tissue mass, its localization, and its inflammatory and secretory activity would undoubtedly allow for cardiovascular risk to be better specified. Several predictive factors for conversion of MHO to MUHO (“metabolically unhealthy obesity”) have been determined and can be used to further assess the risk of this unfavorable disease progression. This risk stratification based on the metabolic phenotype rather than the body mass index could bear essential consequences, particularly as regards the targeted objectives, as well as the selection of obesity treatments, whether medical or surgical. Finally, the recognition of the existence of MHO subjects must be conveyed with caution to the general public. This is all the more true given that this condition is most probably transient, without being able to exclude other deleterious consequences of obesity.

KEY WORDS

Metabolic syndrome, body mass index, adipose tissue, cardiovascular morbidity

L'obésité est associée à une réduction de l'espérance de vie, liée en grande partie à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Néanmoins, une proportion substantielle de sujets obèses ne présente pas les facteurs de risque cardio-métabolique classiquement associés à l'obésité, d'où le concept d'obèse métaboliquement sain ou « Metabolically Healthy Obese » ou MHO. Le pronostic du sujet MHO reste néanmoins controversé, en partie en raison de l'absence de définition standard et du caractère probablement transitoire de cette condition. De nombreux mécanismes susceptibles d'expliquer l'existence du phénotype MHO ont été suggérés, impliquant notamment la distribution du tissu adipeux et le degré de fitness cardiorespiratoire. Il est aussi possible que le bon pronostic apparent du sujet MHO résulte de différents biais, en particulier l'utilisation de l'indice de masse corporelle pour évaluer la sévérité de l'obésité, alors qu'une évaluation de la masse de tissu adipeux, de sa localisation et de son activité inflammatoire et sécrétoire permettrait sans doute de mieux préciser le risque cardiovasculaire. Plusieurs facteurs prédictifs de conversion de MHO vers MUHO ou « Metabolically Unhealthy Obese » ont été identifiés et peuvent être utilisés pour évaluer le risque de cette évolution péjorative. Cette stratification du risque en fonction du phénotype métabolique et non en fonction de l'indice de masse corporelle pourrait avoir des conséquences importantes, en particulier au niveau des objectifs à atteindre, mais également dans le choix des thérapies de l'obésité, qu'elles soient médicamenteuses ou chirurgicales. Enfin, la reconnaissance de l'existence de sujets MHO doit être véhiculée avec prudence auprès de la population. Ceci est d'autant plus vrai que cette condition est très probablement transitoire et n'exclut pas les autres conséquences délétères de l'obésité.

PROBLÉMATIQUE DU MHO

Que l'obésité soit associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire n'est plus un sujet de controverse (1, 2). Néanmoins, ce qui est démontré à l'échelle d'une population ne se vérifie pas toujours pour un individu donné. En effet, l'obésité est paradoxalement associée à une survie prolongée dans certaines maladies chroniques, comme l'insuffisance rénale, cardiaque ou respiratoire (3). Cette observation a conduit au concept du paradoxe de l'obésité ou « Obesity Paradox » (4). En outre, tous les sujets obèses ne présentent pas les facteurs de risque cardio-métabolique classiquement associés à l'obésité, d'où le concept d'obèse métaboliquement sain ou « Metabolically Healthy Obese » ou MHO (5-7) (figure 1), concept qui constitue l'objet de cet article de revue.

Figure 1. Relation obésité et profil cardio-métabolique

Profil métabolique	A risque	Non-obèse à risque métabolique (MUHNO)	Obèse à risque métabolique (MUHO)
	Sain	Non-obèse métaboliquement sain (MHNO)	Obèse métaboliquement sain (MHO)
		< 30	> 30
		Indice de masse corporelle (kg/m ²)	

MUHO = metabolically unhealthy obese
 MUHNO = metabolically unhealthy non-obese
 MHO = metabolically healthy obese
 MHNO = metabolically healthy non-obese

DÉFINITION ET PRÉVALENCE DU MHO

Le sujet MHO se caractérise par une obésité, c'est-à-dire un Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² sans signe de syndrome métabolique (glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl ou prise de médicaments antidiabétiques, triglycérides à jeun ≥ 150 mg/dl, HDL-C < 40 chez les hommes et < 50 mg/dl chez les femmes ou prise d'hypolipémiants, tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou prise d'antihypertenseurs) (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) (8). Pour certains auteurs très rigoureux (4), le sujet MHO ne doit pas non plus présenter de résistance à l'insuline (estimé par le HOMA-IR), d'inflammation de bas grade (hsCRP), de distribution androïde du tissu adipeux (périmètre abdominal ou rapport taille-hanche), d'accumulation excessive de graisse viscérale (CT-scan). Pour d'autres, plus tolérants, un seul facteur de syndrome métabolique est accepté chez un sujet MHO.

Avec une définition aussi floue, il n'est guère étonnant que la prévalence du MHO soit extrêmement variable (9). Selon les critères utilisés, le sujet MHO représente de 10 à 50% des obèses et de 3 (Danemark) à 10 % (Etats-Unis) de la population générale (10, 11). Ainsi tous les sujets obèses ne sont pas « Metabolically Unhealthy Obese » ou MUHO....

RISQUE DU MHO ?

L'existence de sujets obèses sans facteur de risque métabolique ou MHO est indéniable. Nombreuses sont les études transversales qui démontrent la coexistence à un temps donné d'une obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² et d'un excellent profil cardio-métabolique (11). Par contre, il existe une controverse quant à savoir si le sujet MHO présente un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Quand le risque est analysé

de façon longitudinale, pour certains auteurs, le MHO ne présente pas de risque accru de morbidité ou de mortalité cardiovasculaire (12, 13). Pour d'autres, au contraire, il existe un risque accru de maladies cardiovasculaires ou de diabète sucré de type 2 chez le MHO, surtout si le suivi est suffisamment long, soit plus de 7-10 ans (14-20). Le pronostic des sujets MHO demeure dès lors très controversé.

LE MHO = UN MYTHE ?

Le bon pronostic apparent du sujet MHO pourrait résulter de plusieurs biais.

L'obésité est définie pour des raisons pratiques sur base de l'IMC (tableau 1). En réalité, l'IMC est utilisé comme un proxy de l'adiposité, qui, bien que plus difficile à mesurer, n'en représente pas moins le vrai facteur de risque. La littérature récente reconnaît de plus en plus les limites de l'IMC dans l'évaluation du risque de mortalité (21-25). En effet, l'IMC est un reflet très indirect de l'adiposité. L'IMC ne donne aucune information sur la localisation de l'excès de tissu adipeux (sous-cutané vs viscéral), alors que le risque est clairement plus important si la distribution est viscérale (morphologie androïde). L'IMC ne tient pas compte de l'âge, du genre et de l'ethnie (22), alors que l'IMC optimal diffère très probablement selon le groupe considéré. L'IMC ne reflète pas les fluctuations de poids (26), ni la durée de l'excès de poids (27), ni la prise de poids (28), tous des facteurs qui influencent le risque cardiovasculaire. Enfin, l'IMC intègre deux compartiments, la masse grasse et la masse maigre, qui exercent des effets opposés sur la santé (29, 30). Sur base de ces éléments, certains auteurs considèrent que le concept de MHO ne se vérifierait pas si l'adiposité (pourcentage de masse grasse) et sa distribution (périmètre abdominal) plutôt que l'IMC étaient prises en compte pour évaluer le risque cardiovasculaire (4).

Tableau 1. Limites de l'indice de masse corporelle (IMC)

Reflet indirect et imparfait de l'adiposité
 N'intègre pas la distribution du tissu adipeux
 N'intègre ni le gain de poids, ni ses fluctuations, ni sa durée
 N'intègre ni l'âge, ni le genre, ni l'ethnicité
 Intègre deux compartiments avec des effets opposés sur la santé
 BMI optimal discuté
 "Obesity paradox"

La définition du profil métabolique « idéal » pose aussi problème. En effet, non seulement les paramètres considérés, mais aussi les valeurs seuils utilisées pour affirmer qu'un sujet est MHO diffèrent selon les auteurs. En outre, alors que les critères du syndrome métabolique sont appliqués de façon binaire (présent ou absent) pour évaluer le profil métabolique, le risque cardiovasculaire est probablement continu et non catégoriel (31). Comment en effet comparer un individu avec plusieurs paramètres métaboliques discrètement anormaux, mais insuffisamment anormaux pour le classer parmi les MUHO avec un individu porteur uniquement d'une glycémie à jeun à 110 mg/dl qui sera d'emblée considéré comme MUHO ?

Pour évaluer le risque cardiovasculaire du sujet MHO, le choix du groupe de référence est capital. Selon les études, la comparaison se fait en utilisant comme référence le groupe des MUHO « Metabolically Unhealthy Obese » ou des MUHNO ou « Metabolically Unhealthy Non-Obese » ou encore des MHNO ou « Metabolically Healthy Non-Obese ». Ceci pourrait rendre compte des divergences entre les études. En effet, comparativement à des sujets MUHO ou même MUHNO, le risque des sujets MHO est moindre, mais il est paraît cependant plus élevé que celui des MHNO (18, 32) (figure 1).

La nature des études, transversale ou longitudinale, influence sans aucun doute les conclusions. Alors qu'il est fréquent de mettre en évidence des sujets MHO dans une étude transversale, la probabilité est moindre dans les études longitudinales, surtout avec un long suivi (au moins 7 ans). En outre, la prévalence du MHO diminue avec l'âge des sujets (33, 34). Ces observations suggèrent dès lors que l'état MHO est peut-être transitoire. Ceci a été démontré par plusieurs études qui indiquent un taux de conversion de MHO vers MUHO de 30-50% à 5-10 ans (33, 35).

Enfin, les conséquences cardiovasculaires de l'obésité sont évaluées de façon différente selon les études. Dans certaines, seuls les signes précliniques d'athérosclérose (calcifications coronaires, ratio intime-media,...) sont pris en compte (36). Dans d'autres, les événements cliniques sont considérés (14).

LE MHO = UNE RÉALITÉ ?

Une fois tous les biais possibles exclus, il semble malgré tout que le pronostic du sujet MHO soit meilleur que celui du sujet MUHO. Plusieurs mécanismes pourraient l'expliquer.

Une première hypothèse est basée sur la distribution du tissu adipeux. En effet, si la localisation est préférentiellement sous-cutanée, en particulier au niveau de la région glutéo-femorale, le risque cardiovasculaire est clairement moindre (37). Ceci s'explique notamment par la sécrétion préférentielle d'adipokines anti-inflammatoires (adiponectine) mais aussi le caractère peu inflammatoire de ce dépôt adipeux ainsi que par sa grande capacité d'adipogenèse (38). Cette capacité d'expansion liée à

l'hyperplasie de ce tissu adipeux limite l'accumulation ectopique de graisses, notamment dans le foie (39) et le muscle, voire dans les régions épicaudique et périvasculaire (4). Cette expansion du tissu adipeux sous-cutané semble liée à la plasticité de sa matrice extracellulaire et sa capacité d'angiogenèse. La nature et la localisation du tissu adipeux paraît ainsi plus importante que sa quantité dans la détermination du risque cardiovasculaire. Cette notion est déjà bien documentée. Ainsi, les glitazones améliorent la sensibilité à l'insuline alors qu'elles augmentent la masse grasse périphérique, en particulier la quantité de petits adipocytes sous-cutanés (40). A l'inverse, l'absence de tissu adipeux sous-cutané, rencontrée dans certaines formes de lipodystrophie généralisée, est associée à une résistance à l'insuline. C'est donc l'accumulation d'adipocytes hypertrophiques avec infiltration de macrophages et sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires qui serait associée à un risque cardiovasculaire accru. Les mécanismes qui déterminent la distribution du tissu adipeux sont encore mal connus (hormones sexuelles, glucocorticoïdes, génétique et épigénétique) (41). Plusieurs modèles animaux sont venus démontrer l'effet protecteur de la capacité d'expansion du tissu adipeux sous-cutané sur le profil métabolique (5). Ainsi, les souris génétiquement obèses *ob/ob* qui surexpriment le gène de l'adiponectine restent sensibles à l'insuline malgré une adiposité extrême (42). Ceci est expliqué par une augmentation du tissu adipeux sous-cutané et une faible accumulation ectopique (foie et muscle). Cet effet protecteur a également été mis en évidence dans d'autres modèles animaux (43). Tous ces modèles animaux de MHO se caractérisent par une augmentation de tissu adipeux non-viscéral, un profil favorable d'adipokines et une faible accumulation de graisse dans le foie.

Une seconde hypothèse suggère que la présence d'une masse maigre, notamment musculaire, relativement importante qui se reflète dans l'IMC pourrait expliquer l'absence de facteurs de risque métabolique chez le sujet MHO. En effet, que cette masse musculaire soit génétiquement déterminée ou résulte d'un entraînement physique régulier, elle exerce un effet favorable sur le profil de risque cardiovasculaire (44). Plus important, le niveau de fitness cardiorespiratoire s'il est élevé pourrait compenser les effets délétères de l'accumulation importante de masse grasse (« fat but fit ») (25, 45, 46). En effet, ceci n'est guère étonnant, car le degré de fitness est un facteur protecteur indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (47).

Une troisième hypothèse implique le rôle du microbiote dans le développement du syndrome métabolique. Une étude récente montre en effet que l'abondance de la bactérie *Akkermansia muciniphila* est inversement corrélée avec certains paramètres du syndrome métabolique, notamment la glycémie à jeun et la triglycéridémie (48). Il n'est cependant pas encore établi si la présence en abondance de cette bactérie est responsable du phénotype MHO ou si son administration peut favoriser la conversion d'un MUHO en MHO.

Enfin, il est également possible que certains facteurs génétiques associés notamment à une grande capacité de stockage périphérique de graisses ou à masse maigre élevée puissent expliquer l'absence de risque cardiovasculaire malgré la présence d'une obésité (41). En effet, il a été montré que certains polymorphismes génétiques associés à l'insulinorésistance sont également associés à une faible masse grasse glutéo-fémorale (49).

Compte tenu du risque de conversion de MHO vers MUHO, il est intéressant de reconnaître les facteurs prédictifs de cette évolution péjorative (tableau 2). Plusieurs facteurs ont déjà été identifiés. Ainsi, un contenu hépatique en graisse élevé, la présence d'une dyslipidémie athérogène (taux bas de HDL-C et élevés de TG) (50), une nette hyperinsulinémie, un périmètre abdominal élevé (51), une mauvaise hygiène de vie (52) et un âge avancé semblent associés à une évolution vers un MUHO (35).

Tableau 2. Paramètres prédictifs de conversion de MHO vers MUHO

- Contenu hépatique en graisse élevé**
- Dyslipidémie athérogène**
- Hyperinsulinémie**
- Périmètre abdominal élevé**
- Mauvaise hygiène de vie**
- Age avancé**

LE MHO EST-IL EN BONNE SANTÉ ?

Selon l'OMS, « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Dans ce contexte, il est clair que le sujet obèse, même avec un profil métabolique excellent, ne peut pas être considéré comme sain. En effet, l'obésité est associée à une réduction de la qualité de vie due notamment à des problèmes orthopédiques (arthrose), respiratoires (apnées du sommeil), gynécologiques (infertilité) et psychologiques (dépression) (53). Indépendamment du profil métabolique, l'obésité est associée à un risque accru de cancer notamment colique (54). En outre, la correction des facteurs de risque métabolique (HTA, cholestérol, glycémie) par un traitement médicamenteux intensif ne réduit le risque cardiovasculaire lié à l'obésité que de moitié (55), indiquant que le risque cardiovasculaire lié à l'obésité ne résulte pas uniquement de ces facteurs métaboliques.

EFFICACITÉ DES INTERVENTIONS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES CHEZ LE MHO

Quelques études ont comparé l'impact du traitement hygiéno-diététique chez des sujets MHO et MUHO (56). Alors que la perte de poids est le plus souvent comparable, le bénéfice métabolique est de façon attendue supérieur

chez les sujets MUHO (57). En effet, une perte de 5-10% permet de convertir un MUHO en MHO dans 25-30 % des cas (32). Cependant, pour obtenir une réduction des événements cardio-vasculaires, une perte de poids supérieure est probablement nécessaire. Ainsi, dans l'étude Look AHEAD, seuls les patients qui ont perdu en moyenne 15% de leur poids ont présenté une réduction de morbi-mortalité cardiovasculaire de 20% après un follow-up de 10 ans (58).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Avant de considérer un sujet comme MHO, plusieurs précautions s'imposent. Après avoir recherché l'étiologie de l'obésité, son phénotype doit être caractérisé le mieux possible, la mesure de l'IMC et donc de la sévérité de l'obésité ne peut suffire (tableau 3). Il faudra dès lors s'attacher à quantifier la masse grasse indépendamment de l'IMC (bioimpédance électrique), estimer sa localisation viscérale (périmètre abdominal), rechercher une accumulation ectopique (stéatose), évaluer son activité sécrétoire (adiponectine) et proinflammatoire (hsCRP). Parallèlement, il faudra prendre en compte la durée de l'obésité et évaluer le niveau de fitness (« fat and fit »). Cette attitude permettra de stratifier le risque cardiovasculaire du patient et d'individualiser la stratégie thérapeutique. Face à un sujet MHO, nos efforts devront chercher à retarder l'évolution vers une situation de MUHO, particulièrement chez ceux qui présentent déjà des signes annonciateurs.

Tableau 3. Phénotypage de l'obésité

- Mesure de la masse grasse corporelle (impédance électrique)**
- Estimation de la localisation du tissu adipeux (TA) (périmètre abdominal)**
- Recherche de la localisation ectopique de graisse (stéatose)**
- Évaluation de l'activité sécrétoire du TA (adiponectine)**
- Évaluation de l'activité pro-inflammatoire du TA (hsCRP)**
- Mesure de la résistance à l'insuline (HOMA-R)**
- Évaluation du degré de fitness (VO₂ max)**

CONSÉQUENCES GÉNÉRALES

Cette stratification du risque en fonction du phénotype métabolique et non en fonction de l'IMC pourrait avoir des conséquences importantes.

Ainsi, l'*American Association of Clinical Endocrinologists* recommande de se focaliser plus sur les complications cardio-métaboliques que sur l'IMC dans l'évaluation et la prise en charge de l'obésité (59). Cette approche pourrait amener à revoir les critères d'utilisation, voire de remboursement, des médications de l'excès de poids et de la chirurgie bariatrique. En effet, dans l'étude SOS, la réduction des événements cardiovasculaires induite par la chirurgie bariatrique semble limitée aux

sujets présentant une résistance à l'insuline (60). Une meilleure caractérisation du phénotype de l'obésité, et pas uniquement le calcul de l'IMC, permettrait de définir les meilleurs candidats à ce type de chirurgie. En effet, vu les ressources limitées du budget de la santé publique, il paraît judicieux de cibler de façon préférentielle les sujets MUHO.

Alors que la normalisation du poids (IMC < 25 kg/m²) reste hors d'atteinte pour la majorité des patients obèses, la conversion des sujets MUHO en MHO représente un objectif plus réaliste. Cette conversion peut être atteinte par une perte de poids, mais aussi par une amélioration de l'hygiène de vie combinant alimentation et activité physique, même sans perte de poids. Ainsi, plusieurs études montrent une réduction du profil de risque cardio-métabolique (DASH, OmniHeart) (61, 62), voire des événements cardiovasculaires (PREDIMED) (63) par des moyens diététiques, sans perte de poids substantielle. Dès lors, l'amélioration de la santé métabolique, peut-être plus

que la perte de poids *per se*, devrait constituer la cible de la prise en charge des programmes hygiéno-diététiques.

La reconnaissance de l'existence de sujets MHO doit être véhiculée avec prudence auprès de la population. En effet, elle pourrait conduire à banaliser l'obésité, ce qui réduirait à néant toutes les campagnes de prévention qui restent essentielles, compte tenu de l'extrême difficulté de traiter l'obésité une fois qu'elle est installée (64). Ceci est d'autant plus vrai que cet état MHO est très probablement transitoire et n'exclut pas les autres risques associés à l'obésité.

La mise en évidence de sujets MHO ne doit pas occulter l'existence de « Metabolically Unhealthy Non-Obese » ou MUHNO, c'est-à-dire de sujets sans obésité mais avec un profil de risque cardiometabolique élevé (65), dont le diagnostic reste difficile.

RÉFÉRENCES

1. Global, B.M.I.M.C., et al., Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 2016. 388(10046): p. 776-86.
2. Afshin, A., et al., Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 2017. 377(1): p. 13-27.
3. Kalantar-Zadeh, K., et al., The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep*, 2017. 2(2): p. 271-281.
4. Antonopoulos, A.S. and D. Tousoulis, The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res*, 2017.
5. Stefan, N., et al., Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013. 1(2): p. 152-162.
6. Phillips, C.M., Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann NY Acad Sci*, 2017. 1391(1): p. 85-100.
7. Jung, C.H., W.J. Lee, and K.H. Song, Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*, 2017. 32(4): p. 611-621.
8. Wildman, R.P., et al., The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 2008. 168(15): p. 1617-24.
9. Yoon, J.W., et al., Influence of the definition of "metabolically healthy obesity" on the progression of coronary artery calcification. *PLoS One*, 2017. 12(6): p. e0178741.
10. Phillips, C.M., Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013. 14(3): p. 219-27.
11. van Vliet-Ostapchouk, J.V., et al., The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*, 2014. 14: p. 9.
12. Calori, G., et al., Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*, 2011. 34(1): p. 210-5.
13. Hamer, M. and E. Stamatakis, Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(7): p. 2482-8.
14. Aung, K., et al., Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(2): p. 462-8.
15. Kramer, C.K., B. Zinman, and R. Retnakaran, Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 159(11): p. 758-69.
16. Bell, J.A., M. Kivimaki, and M. Hamer, Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*, 2014. 15(6): p. 504-15.
17. Eckel, N., et al., Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2016. 23(9): p. 956-66.
18. Lassale, C., et al., Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*, 2018. 39(5): p. 397-406.
19. Hansen, L., et al., Metabolically Healthy Obesity and Ischemic Heart Disease: A 10-Year Follow-Up of the Inter99 Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(6): p. 1934-1942.

20. Caleyachetty, R., et al., Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 70(12): p. 1429-1437.
21. Despres, J.P., What is "metabolically healthy obesity"? from epidemiology to pathophysiological insights. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(7): p. 2283-5.
22. Ahima, R.S. and M.A. Lazar, Physiology. The health risk of obesity—better metrics imperative. *Science*, 2013. 341(6148): p. 856-8.
23. Blundell, J.E., et al., Beyond BMI—phenotyping the obesities. *Obes Facts*, 2014. 7(5): p. 322-8.
24. Muller, M.J., et al., Beyond BMI: Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients. *Obes Facts*, 2016. 9(3): p. 193-205.
25. Ortega, F.B., C.J. Lavie, and S.N. Blair, Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*, 2016. 118(11): p. 1752-70.
26. Bangalore, S., F.H. Messerli, and D.D. Waters, Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(1): p. 95-6.
27. Stokes, A. and S.H. Preston, Revealing the burden of obesity using weight histories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(3): p. 572-7.
28. Zheng, Y., et al., Associations of Weight Gain From Early to Middle Adulthood With Major Health Outcomes Later in Life. *Jama*, 2017. 318(3): p. 255-269.
29. Bigaard, J., et al., Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. *Obes Res*, 2004. 12(7): p. 1042-9.
30. Moreno, M., et al., Lean mass, and not fat mass, is an independent determinant of carotid intima media thickness in obese subjects. *Atherosclerosis*, 2015. 243(2): p. 493-8.
31. Preston, S.H., E. Fishman, and A. Stokes, Effects of categorization and self-report bias on estimates of the association between obesity and mortality. *Ann Epidemiol*, 2015. 25(12): p. 907-11.e1-2.
32. Stefan, N., H.-U. Häring, and M.B. Schulze, Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017.
33. Appleton, S.L., et al., Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*, 2013. 36(8): p. 2388-94.
34. Soriguer, F., et al., Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(6): p. 2318-25.
35. Achilike, I., et al., Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*, 2015. 39(2): p. 228-34.
36. Marini, M.A., et al., Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*, 2007. 30(8): p. 2145-7.
37. Wormser, D., et al., Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*, 2011. 377(9771): p. 1085-95.
38. Kusminski, C.M., et al., MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nat Med*, 2012. 18(10): p. 1539-49.
39. Stefan, N., et al., Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 2008. 168(15): p. 1609-16.
40. Miyazaki, Y., et al., Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 283(6): p. E1135-43.
41. Lotta, L.A., et al., Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet*, 2017. 49(1): p. 17-26.
42. Kim, J.Y., et al., Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*, 2007. 117(9): p. 2621-37.
43. Denis, G.V. and M.S. Obin, 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol Aspects Med*, 2013. 34(1): p. 59-70.
44. Kodama, S., et al., Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*, 2009. 301(19): p. 2024-35.
45. Lavie, C.J., A. De Schutter, and R.V. Milani, Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. 11(1): p. 55-62.
46. Florido, R., et al., Physical Activity, Obesity, and Subclinical Myocardial Damage. *JACC Heart Fail*, 2017. 5(5): p. 377-384.
47. Lee, D.C., et al., Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*, 2011. 124(23): p. 2483-90.
48. Dao, M.C., et al., Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016. 65(3): p. 426-36.
49. Fehlert, E., et al., Genetic determination of body fat distribution and the attributive influence on metabolism. *Obesity (Silver Spring)*, 2017. 25(7): p. 1277-1283.
50. Phillips, C.M., Metabolically Healthy Obesity: Personalised and Public Health Implications. *Trends Endocrinol Metab*, 2016. 27(4): p. 189-91.
51. Kang, Y.M., et al., Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS One*, 2017. 12(6): p. e0179635.
52. Schroder, H., et al., Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr*, 2014. 53(6): p. 1345-53.
53. Jensen, M.D., et al., 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014. 129(25 Suppl 2): p. S102-38.
54. Ko, S.H., et al., Obesity and Metabolic Unhealthiness Have Different Effects on Colorectal Neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(8): p. 2762-2769.
55. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases, C., et al., Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*, 2014. 383(9921): p. 970-83.

RÉFÉRENCES

56. Liu, R.H., et al., Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21(8): p. 1533-9.
57. Kantartzis, K., et al., Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia*, 2011. 54(4): p. 864-8.
58. Gregg, E.W., et al., Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4(11): p. 913-921.
59. Mechanick, J.I., D.L. Hurley, and W.T. Garvey, Adiposity-Based Chronic Disease as a New Diagnostic Term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocr Pract*, 2017. 23(3): p. 372-378.
60. Sjostrom, L., Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*, 2013. 273(3): p. 219-34.
61. Appel, L.J., et al., A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(16): p. 1117-24.
62. Appel, L.J., et al., Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*, 2005. 294(19): p. 2455-64.
63. Estruch, R., et al., Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013. 368(14): p. 1279-90.
64. Schwartz, M.W., et al., Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*, 2017. 38(4): p. 267-296.
65. Stefan, N., F. Schick, and H.-U. Häring, Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metabolism*, 2017. 26(2): p. 292-300.

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCL
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Université catholique de Louvain
Pôle d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition (EDIN),
Institut de Recherche clinique et expérimentale (IREC),
Secteur des Sciences de la Santé,
Avenue Hippocrate, B1.55.06
B-1200 Bruxelles
jeanpaul.thissen@uclouvain.be
+32 2 764 54 69

Le diabétique de type 2 maigre et métaboliquement sain : fiction ou réalité ?

Michel P. Hermans

INTRODUCTION

Alors que la pandémie actuelle de DT2 est étroitement liée à une augmentation globale de l'obésité, il existe des formes moins courantes caractérisées par une absence d'obésité/surpoids, qui méritent une attention plus spécifique pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire et la gestion de l'hyperglycémie. On a beaucoup disserté au sujet d'une sous-variété d'obésité « saine » qui existerait chez une minorité de sujets en surpoids, et *vice versa*, sur les caractéristiques d'une « obésité métabolique » (MO), une série d'anomalies métaboliques habituellement présentes chez l'obèse qui sont retrouvées chez certains individus de poids normal. Un moyen d'aborder ce paradoxe métabolique est de distinguer les individus en tenant compte à la fois de l'indice de masse corporelle (IMC; poids normal (NW; *normal weight*) vs surpoids/obésité (O; *obese*) et du phénotype cardio-métabolique (sain (MH; *metabolically healthy*) ou malsain, selon la présence de traits liés à l'obésité, tels que la résistance à l'insuline (IR) et le syndrome métabolique [MetS]). Cette approche permet de catégoriser les individus en quatre groupes: (i) poids normal et métaboliquement sain (MHNW); (ii) poids normal mais métaboliquement obèse (MONW); (iii) obésité métaboliquement saine (MHO); et (iv) obésité malsaine (MOO).

De nombreuses études ayant examiné des sujets MONW dans la population générale ont démontré sans équivoque qu'ils ont un risque cardio-métabolique accru, associé notamment à une prévalence élevée de MetS, une incidence accrue de diabète de type 2 (DT2), et une mortalité plus élevée. A ce jour, le phénotype MONW chez les patients avec DT2 demeure mal documenté. Une des raisons est que définir ce phénotype est moins évident qu'il n'y paraît en présence de diabète. La prédominance d'obésité et d'IR dans la forme commune du DT2 ne permet pas de définir un état MO à partir de seuils d'insulino-sensibilité basés sur des quartiles ou des écarts-types des valeurs retrouvées dans une population générale non-

diabétique, alors que les comorbidités associées à l'IR et l'hyper-insulinémie empêchent la sélection d'un critère cardio-métabolique « clé » unique pour identifier un état MO chez des diabétiques.

COHORTE DES CLINIQUES ST-LUC

Pour évaluer la prévalence et le phénotype des diabétiques MONW, nous avons analysé une cohorte de patients DT2, chez lesquels les individus métaboliquement (mal) sains ont été définis en fonction de l'IMC d'une part, et de la présence ou absence d'un MetS, d'autre part. La présence d'un MetS se définit par un score $\geq 3/5$ pour les 5 items suivants: (i) altération de la glycémie à jeun ou diabète avéré; (ii) hypertension artérielle; (iii) tour de taille augmenté; (iv) hypertriglycéridémie; et (v) diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C). Le critère de MetS a été sélectionné sur la base qu'un score de MetS $\geq 3/5$ correspond à un seuil d'IR cliniquement pertinent. De plus, l'acquisition de ce score repose sur une grappe de critères contribuant de manière égale au score, en évitant de favoriser un composant du phénotype malsain par rapport aux autres.

Notre étude transversale comprenait 1244 adultes DT2 (Nord-Caucasiens (81%), Nord-Africains (8%) et Africains subsahariens (8%)). Un phénotype de MetS était présent dans 80%, avec un score moyen de sévérité du MetS de 3,6/5. Une hypertension artérielle était retrouvée chez 86%; une stéatose hépatique chez 69%; et un syndrome d'apnées du sommeil chez 13% des patients. La sensibilité à l'insuline moyenne de la cohorte était de 55%; la fonction β -cellulaire résiduelle, estimée par le produit hyperbolique [BxS], de 29%; et le taux annuel de perte de fonction β de 1,27%. Des complications micro- et macro-angiopathiques étaient présentes chez 48% et 34%, des patients, respectivement. Les patients ont été divisés en 2 groupes en fonction de la présence/absence d'obésité (IMC $< 25,0$ kg.m⁻² (poids normal [groupe NW] et $\geq 25,0$

kg.m⁻² [groupe obèse]); ensuite, les patients NW ont été subdivisés selon l'absence (NW-MetS[-]) ou la présence d'un MetS (NW-MetS[+]).

Obèses vs. NW

Les patients obèses représentaient 79% des DT2. Il n'y avait pas de différences entre les groupes concernant l'âge; le sexe; et la durée du diabète. Les niveaux socio-éducatifs et l'activité physique étaient plus élevés chez les NW. Le tabagisme et l'apport d'éthanol étaient similaires dans les deux groupes. Un phénotype de MetS était présent dans 42% des NW vs 90% des obèses, avec un score moyen de sévérité du MetS de 2,5/5 chez les NW contre 3,9/5 chez les obèses. Une hypertension était plus fréquente chez les obèses (+23%), avec une pression artérielle systolo-diastolique de 135-77 mmHg chez les NW vs 141-81 mmHg chez les obèses. La masse musculaire était supérieure de 11% chez les NW. La sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β étaient également plus élevées chez les NW (accroissements relatifs de +91% et +43%, respectivement) Le taux de perte de la fonction β était supérieur chez les obèses, chez lesquels le contrôle métabolique était péjoré (+0,34% de valeur d'HbA1c). Les obèses avaient des taux plus élevés en non-HDL-C; en apolipoprotéine B₁₀₀; et en triglycérides, et des niveaux inférieurs en HDL-C et apolipoprotéine A-I La prévalence de dyslipidémie athérogène (soit la combinaison d'HDL-C abaissé et d'hypertriglycéridémie) était 2,5 fois plus élevée chez ces obèses, qui présentaient également une prévalence accrue de microangiopathie, de micro- ou de macroalbuminurie; et de cardiopathie ischémique.

NW-MetS[-] vs. NW-MetS[+]

42% des patients de poids normal (NW) avaient un MetS. Il n'y avait aucune différence entre les sous-groupes NW-MetS[-] et NW-MetS[+] concernant l'âge; le sexe; les antécédents familiaux de diabète ou de maladie CV; la durée du diabète; l'éducation; l'ethnicité; le tabagisme; la consommation d'alcool; et la pression artérielle. Une activité physique de loisir était plus fréquente chez les NW-MetS[-]. La sensibilité à l'insuline était proche de la normale (100%) chez les NW-MetS[-], alors qu'elle était diminuée (-26%) chez les NW-MetS[+]. La fonction résiduelle β était moins réduite chez les NW-MetS[-] (augmentation relative +17%). La prévalence de stéatose hépatique était plus élevée (+17%) chez les NW-MetS[+]. Les apnées du sommeil étaient peu fréquentes dans les deux groupes. L'IMC était plus élevé chez les NW-MetS[+] (+1 kg.m⁻² (+5%)), ces patients présentant une masse grasse accrue (+4,9% en absolu et +22% en relatif), une graisse viscérale augmentée (+14%), et une masse musculaire inférieure (-2,6% (absolu) et -8% (relatif)).

Les NW-MetS[+] étaient moins souvent traités par régime seul, et utilisaient des doses plus élevées d'insuline. Ils recevaient également davantage de médicaments cardio-vasculaires. Les NW-MetS[+] avait un contrôle métabolique moins bon, avec une HbA1c supérieure

de 0,4% en valeur absolue. Au plan lipidique, les NW-MetS[+] avait un taux d'apolipoprotéine B₁₀₀ plus élevé (+10%), et un rapport LDL-C/apolipoprotéine B₁₀₀ plus faible (-14%), correspondant à des LDLs plus petites et plus denses. En ce qui concerne les complications micro-vasculaires, les NW MetS[+] avaient une prévalence plus élevée de micro-angiopathie de toute cause (+69%); de rétinopathie (+92%); et de neuropathie (+61%). Leur albuminurie moyenne était nettement accrue, et la présence d'albuminurie beaucoup plus élevée: +47% (microalbuminurie) et +467% (protéinurie). En ce qui concerne les gros vaisseaux, les NW MetS[+] présentaient une augmentation considérable de prévalence de macro-angiopathie de toute cause (+77%), de cardiopathie ischémique (+64%); d'artérite périphérique (+280%); et/ou d'AIT/AVC (+214%).

DISCUSSION

Le paradigme actuel expliquant le développement d'une hyperglycémie chez le patient DT2 maigre évoque un dysfonctionnement lent mais progressif des cellules β avec influence conditionnelle d'une IR (génétique/acquise), avec ou sans sarcopénie associée. Cette idée préconçue considère que le DT2 avec poids normal surviendrait essentiellement au sein de populations plus âgées, après exclusion d'autres causes d'hyperglycémie non assujetties à l'obésité, à l'IR ou au MetS, comme le diabète gériatrique; le DT1 auto-immun tardif; les diabètes secondaires; et les formes monogéniques.

Notre étude sur la prévalence et les caractéristiques associées au MetS dans la sous-population de DT2 avec poids normal a montré une prévalence très élevée (>40%) de MetS. Ceci implique que conditionner la présence d'un surpoids ou d'une obésité pour suspecter la présence d'un MetS dans le DT2 est inapproprié, y compris au sein de cohortes majoritairement caucasiennes. Dans notre analyse, un poids « normal » a été défini en fonction de l'IMC et non sur des estimations directes d'adiposité. La décision de définir l'obésité métabolique dans le DT2 sur la base d'un MetS, plutôt qu'une valeur d'IR-seuil d'une population de référence non-diabétique, est basée sur le fait que la plupart des patients DT2 sont résistants à l'insuline, et *de facto* en dessous du tertile supérieur de sensibilité à l'insuline des sujets contrôles. Le score de MetS, avec ses 6 graduations (de 0/5 à 5/5), est une mesure strictement linéaire d'IR, dont le seuil pathologique se situe précisément sur l'échelle à la graduation ≥3/5 utilisée pour affirmer la présence d'un MetS. Les résultats de notre caractérisation de patients DT2 non-obèses basée sur la présence d'un MetS démontre la pertinence de cette approche pour distinguer, parmi des patients DT2 maigres, ceux ou celles qui sont métaboliquement obèses. Pour caractériser la distribution et la composition du phénotype du MetS chez les patients DT2 maigres, nous avons analysé la contribution relative de chacun des cinq composants constitutifs du score. L'acquisition d'un score ≥3/5 chez les patients DT2 maigres était obtenue principalement par la dyade [HDL-C abaissé &

hypertriglycéridémie], qui caractérise la dyslipidémie athérogène, une dyslipidémie non-LDL qui était retrouvée chez 44% des NW-MetS[+]. En effet, chez la plupart des patients DT2 maigres mais métaboliquement obèses, il existe rarement une hypertriglycéridémie simple ou une hypo-HDL-émie isolée.

Nous avons précédemment rapporté une potentialisation de la prévalence de micro-angiopathie associée à la présence d'un MetS dans le DT2. La grande différence de prévalence en maladie micro-vasculaire chez les NW-MetS[+] par rapport aux NW-MetS[-] ne paraît pas attribuable à la différence de 0,37% d'HbA1c observée entre les 2 sous-groupes. Ceci suggère que des facteurs potentialisant la survenue de micro-angiopathie sont présents chez les NW-MetS[+]. Le premier facteur aggravant à évoquer est la dyslipidémie athérogène, à la fois plus fréquente et plus sévère dans ce sous-groupe. Nous avons précédemment décrit que la présence de dyslipidémie athérogène était associée à une prévalence accrue de maladies micro-vasculaires dans le DT2.

Nos données montrent également que même en l'absence d'obésité, la présence d'un MetS s'accompagne d'une diminution significative de la sensibilité à l'insuline, associée à une hyperinsulinémie compensatoire. En termes d'homéostasie du glucose, les patients NW-MetS[+] présentent une réduction plus marquée de la fonction β résiduelle (-15%), ce qui peut expliquer leur besoin d'un traitement hypoglycémiant plus intensif et un contrôle glycémique plus faible, avec HbA1c plus élevée.

Différentes études ont investigué les phénotypes MHO ou MONW. Ces études visaient généralement à définir, dans des populations non-diabétiques, les similitudes et différences phénotypiques entre des sujets MHO

et MOO, ou encore entre des sujets MONW et des sujets sains maigres (MHNW). Leurs auteurs suggèrent plusieurs facteurs causaux (génétiques, épigénétiques et acquis, notamment par adiposité centrale) qui sous-tendent le phénotype malsain des MONW, combinant IR, hypertension et, au long terme, risque accru de survenue de DT2 et de maladies cardio-vasculaires. Nos données apportent un nouvel élément au paradoxe de l'obésité (mal)saine, car une proportion considérable de patients T2DM maigres ont un phénotype très défavorable qui est comorbide au MetS. Ce sous-ensemble de patients, outre le fait qu'il nécessite une prise en charge plus intensive de l'hyperglycémie et des facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables, constitue sans aucun doute un important facteur de confusion épidémiologique. La prise en compte et la reconnaissance de ce phénotype doivent être encouragées, compte tenu de la fréquence élevée de patient(e)s diabétiques MONW.

En conclusion, l'absence de surpoids ou d'obésité chez des patients DT2 n'implique que leur risque cardio-métabolique soit *de facto* plus faible que celui de patients DT2 obèses, puisque près de la moitié des patients de poids normal ont un MetS comorbide. Ainsi, les patients métaboliquement obèses ont un phénotype assez proche de celui des diabétiques obèses, mais avec des caractéristiques uniques. La combinaison d'une anthropométrie défavorable (sarcopénie, adiposité centrale, stéatose hépatique) combinée à une IR; une hyperinsulinémie; une dyslipidémie athérogène; et une inflammation chronique systémique est associée à un mauvais contrôle métabolique; et à des prévalences accrues de micro-angiopathie et de macro-angiopathie.

RÉFÉRENCES

1. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*;2014;99:462-8.
2. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R209-19.
3. Brunetti P. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge. *Int J Clin Pract* 2007;61(Suppl. 153):3-9.
4. Hermans MP, Ahn SA, Amoussou-Guenou KD, Rousseau MF. Impact of metabolic syndrome on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diab Metab Syndr* 2010;4:150-4.
5. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. *Log(TG)/HDL-C* is related to both residual cardiometabolic risk and β -cell function loss in type 2 diabetes males. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:88.
6. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [*log(TG)/HDL-C*] is associated with residual vascular risk, β -cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids in Health and Disease* 2012;11:132.
7. Hermans MP, Amoussou-Guenou KD, Bouenizabila E, Sadikot SS, Ahn SA, Rousseau MF. The normal-weight type 2 diabetes phenotype revisited. *Diab Metab Syndr* 2016;10:82-8.
8. Hermans MP, Bouenizabila E, Ahn SA, Rousseau MF. How to transform a metabolic syndrome score in an insulin sensitivity value? *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Jun 26. doi: 10.1002/dmrr.2675. [Epub ahead of print].
9. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:219-27.
10. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971-81.

RÉFÉRENCES

11. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
12. Shargorodsky M. Vascular impact of metabolic syndrome in subjects with normal weight, overweight, or obesity: is normal weight sufficient for vascular health? *J Am Coll Nutr* 2015; April 24:1-6. [Epub ahead of print].
13. Wajngot A, Roovete A, Vranić M, Luft R, Efendić S. Insulin resistance and decreased insulin response to glucose in lean type 2 diabetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:4432-6.
14. Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, Ehret GB, Bis JC, Fox CS, Walker M, Borecki IB, Knowles JW, Yerges-Armstrong L, Ohlsson C, Perry JR, Chambers JC, Kooner JS, Franceschini N, Langenberg C, Hivert MF, Dastani Z, Richards JB, Semple RK, Frayling TM. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:4369-77.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (SocSc)
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinology & Nutrition
UCL 54.74 Tour Claude Bernard +1
avenue Hippocrate 54, B-1200 Brussels (Belgium)
Phone : (322) 7645475 fax : (322) 7645418
michel.hermans@diab.ucl.ac.be

L'autosurveillance glycémique par capteurs : quel rapport coût-bénéfices ?

Vanessa Preumont, Stéphanie Rouhard

Glycemic self-monitoring: benefit-cost ratio

The FreeStyle Libre® and Guardian Connect® glucose monitors are currently available in Belgium for patients with Type 1 diabetes and for subjects without residual insulin secretion. The FreeStyle Libre® device was designed to replace the recommended finger-stick glucose monitoring, without any need of calibration. Accuracy is comparable to that pertaining to currently available real-time continuous glucose monitoring. The system can be used in adults, children, and during pregnancy. In randomized trials, its use was reported associated with a reduction in hypoglycemia and, in observational studies, with an improvement in glycated hemoglobin levels. User satisfaction was proven high, with relatively few adverse events. Glucose data can be summarized as ambulatory profile in order to facilitate insulin dose adjustments. Further trials are needed in order to assess the long-term impact on both glycated hemoglobin and quality of life.

KEY WORDS

Type 1 diabetes, glucose monitors, FreeStyle® Libre, Guardian Connect®

Les systèmes de contrôle de la glycémie FreeStyle Libre® et Guardian Connect® sont disponibles en Belgique pour les patients diabétiques de type 1 et pour les sujets qui n'ont plus de sécrétion insulinaire résiduelle. Le FreeStyle Libre® permet de remplacer les autocontrôles glycémiques capillaires recommandés, sans nécessité de réaliser des calibrations. Sa précision est comparable à celle des monitorings glycémiques continus actuellement disponibles. Il peut être utilisé chez les adultes, les enfants et les femmes enceintes. Dans les études randomisées, son utilisation est associée à une réduction des hypoglycémies et, dans les études observationnelles, à une amélioration de l'hémoglobine glyquée. La satisfaction des utilisateurs est grande alors que les effets secondaires sont relativement faibles. Les informations concernant les glycémies peuvent être résumées dans un profil ambulatoire, aidant à adapter les doses d'insuline. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer à long terme l'impact de son usage sur l'hémoglobine glyquée et sur la qualité de vie.

Le 20 juin 2016, l'INAMI a approuvé une nouvelle convention concernant la prise en charge des patients diabétiques. Les nouvelles catégories de convention offrent aux patients qui le souhaitent, l'opportunité de bénéficier des nouvelles techniques d'autocontrôle glycémique par mesure du glucose interstitiel, le FreeStyle Libre® et, plus récemment le Guardian Connect®. Ces techniques s'adressent prioritairement aux patients inscrits dans la catégorie A de convention, c'est-à-dire les patients diabétiques de type 1 et ceux présentant une perte totale de la fonction endocrine du pancréas.

Le système d'auto-surveillance FreeStyle Libre® peut remplacer les autocontrôles glycémiques capillaires réalisés au bout du doigt. En pratique, cet appareil se compose d'un capteur de petite taille placé à l'arrière du bras durant deux semaines et d'un lecteur permettant de scanner le capteur. Ce dernier mesure, en continu, la concentration interstitielle en glucose du sujet (que nous appellerons 'glycémie interstitielle' par facilité) et la communique dès lors que le patient effectue un scan. Il voit alors s'afficher sa 'glycémie interstitielle' (qui est en retard de 5 à 20 minutes par rapport à la glycémie sanguine), une flèche indiquant la tendance glycémique, la vitesse de montée ou de descente et l'évolution de la glycémie au cours des 8 dernières heures. Le système fournit donc, si le patient se scanne suffisamment, des informations

sur l'évolution des glycémies nocturnes et sur les valeurs inter-prandiales. La glycémie moyenne permet en outre d'extrapoler une valeur d'hémoglobine glyquée. Il est calibré à l'usine et ne nécessite donc pas la réalisation de glycémies capillaires pour étalonner l'appareil (1).

Ce système a fait l'objet de plusieurs études de validation des données. Ce lecteur semble avoir la même précision que les monitorings glycémiques continus évaluant la glycémie interstitielle, tels que le Dexcom G4[®] et le Medtronic Enlite[®], et cela sans avoir besoin de réaliser des calibrations. Bailey *et al.* ont retrouvé une très bonne concordance entre les tests glycémiques obtenus par autocontrôles capillaires et les résultats donnés par le FreeStyle Libre[®] avec 86.7 % des résultats dans la zone A de la grille d'erreur de consensus de Clark (bonne concordance). La MARD (*Mean Absolute Relative Difference*) était de 11.4 % et était comparable lorsque la glycémie était inférieure ou supérieure à 100 mg/dl (2). Une étude indépendante, menée par Olafsdottir *et al.*, a confirmé la précision du système dans une population de diabétiques de type 1 avec une MARD de 13.2 %, qui variait, par contre, en fonction du taux de glycémie (3). Le système a également été validé pour une utilisation chez les enfants et chez la femme enceinte (4).

Plusieurs études ont analysé les effets de l'utilisation de ce système sur le contrôle glycémique. La plus grande étude randomisée et contrôlée est l'étude multicentrique IMPACT, menée auprès de 239 diabétiques de type 1 bien équilibrés et ressentant leurs hypoglycémies. Bolinder *et al.* rapportent une diminution de 38 % du temps passé en hypoglycémie après 6 mois d'utilisation du FreeStyle Libre[®]. Il n'y avait par ailleurs pas de modification du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Les utilisateurs décrivaient également une réduction de l'anxiété et une amélioration de la qualité de vie (5). L'amélioration de satisfaction a été confirmée tout récemment dans une étude japonaise menée chez des diabétiques de type 1 et de type 2 (6). Ce lecteur a également été étudié dans une population de 224 patients diabétiques de type 2 mal équilibrés. Les auteurs de cette étude REPLACE retrouvent une diminution du temps passé en hypoglycémie et une amélioration des scores de satisfaction et de qualité de vie, sans modification significative du taux d'HbA_{1c} (7). Plusieurs études observationnelles menées sur de petits nombres de patients tendent à montrer une amélioration de l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques mal équilibrés au départ (4).

Il faut cependant savoir qu'il existe des effets secondaires associés à l'utilisation de ce nouveau dispositif d'auto-surveillance, principalement liés au port du capteur. Ces réactions, qui concernent 5 à 10 % des patients de l'étude IMPACT vont de la simple ecchymose à la dermatite de contact. Cette réaction allergique serait liée à la présence d'isobornyl acrylate, un composé inclus dans la partie adhésive du capteur (8).

L'utilisation de ce système est intégralement prise en charge pour les patients inscrits dans la catégorie A de la convention d'autogestion du diabète. Le centre de convention peut fournir à chaque patient qui en fait le

choix 26 capteurs par an et l'équivalent de 25 tigarettes (pour réaliser des tests de confirmation, en cas d'hypoglycémies, le jour du changement de capteur, ...).

Le prix du lecteur glycémique est de 59.90 € (TVA incluse). Le capteur coûte quant à lui 59.90 € (TVA incluse) et doit être remplacé toutes les 2 semaines. Nous pouvons donc estimer le coût annuel du port d'un tel système à 1630 € par patient et par an (TVA incluse). Ce prix n'inclut évidemment pas les coûts liés à l'éducation du patient, à l'interprétation des nombreuses données disponibles, au stockage et à la délivrance du matériel (environ 625 € par patient et par an selon les normes d'encadrement imposées par l'INAMI).

Rappelons que le remboursement des mutuelles en catégorie A est de 6.11 € par jour, soit 2230 € par an par patient.

Les patients inscrits dans la catégorie B de convention (patients diabétiques de type 2 ou souffrant d'autres formes de diabète traités par minimum trois injections quotidiennes) peuvent également bénéficier de ce système moyennant le paiement d'une quote-part personnelle de 2.52 € par jour d'utilisation, soit 920 € par an.

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, ce lecteur a été mis en place chez 915 patients diabétiques de type 1 ou n'ayant plus de sécrétion insulinaire résiduelle (catégorie A) et chez 44 patients inscrits en catégorie B de convention (la plupart de ceux-ci étant des patients avec un diabète de type 2 compliqué sous schéma basal-prandial). Le lecteur a également été mis en place chez 46 patients non-conventionnés (mutualité de la Commission Européenne, ...).

Nous menons actuellement une étude prospective non interventionnelle auprès de 249 patients diabétiques inscrits en catégorie A de convention d'autogestion. Ces patients, parmi lesquels 243 sont diabétiques de type 1 ont, en accord avec leur diabétologue, fait le choix de cette nouvelle méthode de contrôle de la glycémie entre novembre 2016 et août 2017. Ils ont 45 ± 16 ans (moyenne ± 1 DS) et ont une durée d'évolution du diabète de 20 ± 13 ans. Des complications chroniques du diabète sont présentes dans 42 % des cas (néphropathie: 18 % des cas, rétinopathie: 37 %, polyneuropathie: 17 %, macroangiopathie coronaire: 7 % et macroangiopathie périphérique: 6 %). Vingt-cinq patients (10 %) sont sous pompe à infusion sous-cutanée continue d'insuline. L'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8.1 ± 1.3 % (65 ± 15 mmol/mol). L'analyse de l'ancien glucomètre retrouvait une glycémie moyenne à 177 ± 40 mg/dl avec un écart-type à 87 ± 68 mg/dl et un nombre moyen de 3.2 ± 1.6 tests quotidiens. A trois mois de l'instauration du FreeStyle Libre[®], nous observons une amélioration du contrôle glycémique avec un taux d'HbA_{1c} mesuré à 7.8 ± 1.2 % (61 ± 13 mmol/mol) ($p < 0.001$). Notons que l'HbA_{1c} estimée par le FreeStyle Libre[®] est comparable à cette valeur, à 7.7 ± 1.1 % (61 ± 12 mmol/mol) ($p = 0.9$). Les patients réalisent 7.7 ± 4 scans quotidiens. Nous notons également une diminution des doses d'insuline au cours de ces trois mois, liée à une diminution de la dose d'insuline basale (de 0.34

± 0.15 U/kg/jour à 0.31 ± 0.13 U/kg/jour, $p < 0.001$). Nous attendons actuellement les résultats du suivi à six mois.

Le système Guardian Connect® est également un appareil de contrôle en continu de la glycémie interstitielle, entrant dans les mêmes critères de remboursement que le FreeStyle Libre® et dont la mise sur le marché est plus récente. Cet appareil se compose d'un capteur et d'un transmetteur mesurant la glycémie interstitielle toutes les 5 minutes. Les informations de glycémies sont transmises directement sur le smartphone du patient. Ce système diffère de celui précédemment détaillé par l'existence d'alarmes, avertissant le patient de la survenue d'une hypoglycémie (selon des indications paramétrées lors de la mise en place). Il offre donc une sécurité supplémentaire, principalement pour les patients qui ne ressentent pas leurs hypoglycémies. Ce système nécessite par contre la réalisation quotidienne de minimum deux autocontrôles glycémiques capillaires pour calibration. Le capteur doit par ailleurs être changé tous les six jours. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, nous avons pour l'instant peu de recul par rapport à l'utilisation de ce système.

Le prix de ce système est plus élevé que celui du lecteur FreeStyle Libre®, à savoir 1866 € par an (prix incluant le kit de démarrage, les capteurs pour 1 an et les tiges pour 2 calibrations quotidiennes pendant 1 an). A ce coût, il faut évidemment ajouter les coûts liés à l'éducation, à l'interprétation des données, au stockage et la délivrance du matériel.

Ces nouveaux systèmes de contrôle de la glycémie représentent une avancée significative pour les patients diabétiques. Ils apportent des informations nouvelles importantes qui aident les patients à mieux contrôler et comprendre leur maladie et nous permettent de les aider à mieux équilibrer leur diabète.

RÉFÉRENCES

1. Matthaai S. Assessing the value of the ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014; 14: 148-152.
2. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and usability of a factory-calibrated Flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(11): 787-794.
3. Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skirtic S, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Flash glucose monitor FreeStyle Libre in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 164-172.
4. Leelarathna L, Wilmot G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabetic Med* 2018; doi: 10.1111/dme.13584. Epub ahead of print.
5. Bolinder J, Antuna R, Geelheod-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057): 2254-2263.
6. Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, et al. The effect of novel glucose monitoring system (Flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes. *Adv Ther* 2018; 35: 72-80.
7. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman R. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8: 573-586.
8. Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in FreeStyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis* 2017; 77: 367-373.

CORRESPONDANCE

Dr. VANESSA PREUMONT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
vanessa.preumont@uclouvain.be

Coût-Efficacité des nouveaux traitements de la rétinopathie diabétique sévère

Ann-Pascale Guagnini

Le traitement de la rétinopathie diabétique sévère connaît une révolution ces dernières années avec l'introduction des anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) dans la pratique ophtalmologique (1).

En effet, ces nouvelles molécules ont détrôné le traitement par laser car elles ont démontré une efficacité nettement supérieure avec un gain d'acuité visuelle de 12 lettres contre une simple stabilisation dans la maculopathie diabétique. Elles sont même actuellement évaluées dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.

Malgré la nécessité de retraitements parfois mensuels et leur coût unitaire élevé, les anti-VEGF sont devenus le traitement de première ligne en raison de leur bénéfice santé évalué en Quality-Adjusted-Life-Year (QALY) (2,3).

Le ranibizumab et l'aflibercept issus d'études multicentriques ont un QALY supérieur au bévacizumab qui est off-label mais génèrent un coût nettement supérieur (3).

Il s'agit d'une réelle question de santé publique. En effet, les enjeux économiques sont importants d'autant que la population diabétique promet une croissance exponentielle. C'est la raison pour laquelle les autorités de nombreux pays ont décidé de n'octroyer le remboursement du ranibizumab et de l'aflibercept qu'après des négociations et des accords tenus secrets sur leur prix avec les firmes.

RÉFÉRENCES

1. Wells JA, Glassman AR. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *N Engl J Med* 2015; 372 (13): 1193–1203.
2. Romero-Aroca P, de la Riva S. Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol.* 2016 ; 16 : 136 .
3. Ross EL, Hutton DW. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial . *JAMA Ophthalmol.* 2016 Aug 1 ;134(8) :888-96.

CORRESPONDANCE

GUAGNINI ANN-PASCALE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Ophtalmologie
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
+ 32 2 764 19 68
ann-pascale.guagnini@uclouvain.be

Réaction des sociétés scientifiques et des associations de patients face à une émission d'ARTE "Cholestérol, le grand bluff !"

Olivier Descamps^{1,2}, Marc Claeys³, Patrizio Lancellotti⁴, Agnès Pasquet⁵, Martin Buyschaert⁶,
Raymond Kacenenbogen⁷, Luc Pierard⁸, Luc Missault⁹, Christian Brohet¹⁰, Freddy Van de Casseye¹¹

Une récente émission de la chaîne ARTE titrée « Cholestérol : le grand bluff » remettait en question un des piliers les plus solides de la prévention cardiovasculaire : le rôle du cholestérol dans le développement des maladies cardiovasculaires et l'intérêt des médicaments hypocholestérolémiants pour prévenir ces maladies. Une telle émission risque de mettre en danger de nombreux patients qui arrêteraient leur indispensable traitement. Face à cette désinformation, pour protéger les patients, les sociétés scientifiques et les associations de patients concernés par cette problématique se sont jointes pour réagir en publiant dans diverses revues cet article adressé au grand public et visant à restaurer la vérité et revenir à plus de bon sens. **En tant que représentant de ces sociétés et associations, nous sommes disponibles pour toutes questions de la presse ou du public sur le sujet.**

INTRODUCTION

La chaîne ARTE a rediffusé en décembre 2017 un documentaire intitulé « Cholestérol : le grand bluff », émission pour le moins surprenante remettant en cause une des théories scientifiques les mieux démontrées en médecine préventive. En bref, l'émission développe les thèses suivantes :

1. Pas de relation entre taux de cholestérol sanguin et maladies cardiovasculaires.
2. Pas de bénéfice (et même danger) à prendre des médicaments qui réduisent ces taux (par exemple, les statines).

Les arguments pour convaincre de ces propositions n'ont rien de scientifique et sont développés sur le ton passionnel d'une enquête à scandale visant à montrer que la théorie du cholestérol et de l'efficacité des statines n'est qu'un mythe inventé et orchestré par le lobbying pharmaceutique. En bref, selon ce documentaire, tous les messages à propos du risque de l'excès de cholestérol et de son traitement ne sont que des mensonges répétés par les médecins trop crédules et renforcés par les chercheurs corrompus. Au final, le message qui peut être compris par le téléspectateur est de ne pas suivre les recommandations médicales, mais plutôt d'interrompre les traitements qui visent à réduire les taux sanguins de cholestérol et de cesser de les faire évaluer par leur médecin.

La Ligue Cardiologique Belge (LCB/BCL, ASBL), l'Association Belge des Patients souffrant d'Hypercholestérolémie Familiale (Belchol, ASBL), l'Association Belge du Diabète (ABD, ASBL) et les Sociétés Scientifiques Belges d'Athérosclérose (SBA/BLC, ASBL) et de Cardiologie (SBC, ASBL) s'étaient déjà indignées lors de la première diffusion de cette émission en 2016 et avaient envoyé alors une lettre à la direction d'ARTE (1). Malgré cela, ARTE l'a rediffusée, enfreignant encore ainsi un certain nombre de principes éthiques: le respect de la vérité, le respect de la vie (en mettant en danger de nombreux patients), le respect de l'autonomie de chacun et enfin le respect des professions médicales et scientifiques.

Dans cet article, nous démontrerons en quoi « la théorie du cholestérol » est actuellement l'une des mieux soutenues en médecine préventive, en quoi les statines sont des médicaments efficaces et sûrs et en quoi de tels documentaires induisent un danger pour la santé publique.

PREUVE DE LA « THÉORIE DU CHOLESTÉROL »

Il est maintenant établi qu'il n'y a pas seulement un lien entre le cholestérol LDL et les maladies cardiovasculaires, mais en fait que le cholestérol LDL (ou plutôt les particules ou lipoprotéines LDL) est un facteur causal bien éprouvé de l'athérosclérose.

D'innombrables publications dans des revues internationales ont examiné et confirmé ce lien causal. Tout d'abord, de nombreuses données d'observations épidémiologiques humaines (incluant 403,501 individus, suivi en moyenne 12 ans) et leurs méta-analyses montrent le lien très fort entre des taux élevés de cholestérol LDL et l'incidence des maladies cardiovasculaires. Ensuite de nombreuses études d'interventions (portant sur 196,552 participants, suivis 5 ans) et leurs méta-analyses (2) montrent que la réduction du cholestérol LDL sous l'effet d'une statine éventuellement combinée à un autre médicament résulte en une réduction bénéfique proportionnelle du risque de maladies cardiovasculaires, même pour des valeurs extrêmement basses de cholestérol LDL : **chaque fois que l'on réduit le cholestérol LDL de 40 mg/dL, on assure une réduction de 20% de risque de survenue d'événements vasculaires majeurs.**

Enfin les données des modèles génétiques d'hypercholestérolémies tels que celui de l'**hypercholestérolémie familiale** (HF), une maladie génétique causée par des mutations dans des gènes impliqués dans l'élimination des LDL de la circulation et présente chez 25,000 belges sous sa forme courante, montre le caractère dangereux de porter des taux très élevés de cholestérol LDL depuis la naissance. Par ailleurs, d'immenses études de population (194,427 individus suivi 52 ans) portant des variants génétiques, plus fréquents mais moins graves que dans l'HF (sur des gènes impliqués dans la production, l'absorption et l'élimination du cholestérol) montrent que les petites variations de cholestérol LDL (par exemple 11 mg/dl) depuis la naissance produites par ces variants suffisent à réduire de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires tout au long de la vie (dans notre exemple, de 20%).

Ainsi donc, tous ces faits accumulés sur l'analyse des effets du cholestérol sur la santé de plus de 800,000 individus convergent vers l'idée qu'il existe bien un lien de causalité solide, éprouvé et donc avéré entre le cholestérol LDL et le risque de maladie cardiovasculaire et que réduire ce taux est efficace pour réduire le risque de maladie cardiovasculaire de manière significative.

PREUVE DU FAIBLE RISQUE DES STATINES

La fréquence des effets secondaires est un sujet qui a soulevé, à tort, pas mal de controverses également (3). Comme tout médicament (ou aliments ou même toutes activités humaines) il y a, à côté des bénéfices indéniables, un risque d'effets secondaires. Mais pour les médicaments qui réduisent le cholestérol, ces risques sont peu fréquents, peu importants, réversibles après arrêt ou changement du traitement ou facilement traitables.

Ainsi, selon les dernières estimations, plus réalistes que celles des publications tapageuses d'il y a quelques années, le nombre d'effets secondaires significatifs et objectivables a été fortement revu à la baisse. On peut estimer que le traitement de 10.000 patients pendant 5 ans avec une statine telle qu'atorvastatine 40 mg par jour pourrait causer 5 cas de myopathie (un désordre

musculaire important) et 50 cas de diabète. Tout cela doit encore être relativisé et surtout balancé avec les bénéfices sur le plan cardiovasculaire. En effet, ce même traitement, suivi pendant ces 5 ans par 10.000 patients dont le risque est estimé élevé (en raison de leur facteur de risque) permettrait d'éviter ces complications cardiovasculaires chez 800 patients d'entre eux; bénéfique qui peut encore s'accroître par l'utilisation plus prolongée de ce traitement.

Il faut aussi comprendre que ces myopathies et diabètes induits par les statines ne surviennent pas par hasard. Les myopathies, dans bon nombre de cas, sont prévisibles car elles affectent les patients âgés, polymédiqués (avec des risques d'interactions médicamenteuses), souffrant de problèmes rénaux ou hépatiques, appartenant à certaines ethnies (les Asiatiques). Les personnes qui deviennent diabétiques sous ce traitement affichaient aussi des facteurs prédisposant au diabète avant le traitement (obésité, antécédents familiaux de diabète, glycémie élevée au départ, etc.) et auraient développé leur diabète même si elles n'avaient pas pris de statine. Il faut bien préciser aussi de quel « diabète » on parle. Il ne s'agit pas d'un diabète qui soudainement doit requérir d'utiliser des injections d'insuline, mais bien un état qui nécessite de rééquilibrer l'alimentation, ce qui suffit à corriger et même faire disparaître ce diabète.

Ainsi, 800 patients en bénéficient et moins de 60 peuvent avoir des effets secondaires, significatifs mais réversibles sans aucun effet résiduel, après l'arrêt (ou la réduction des doses ou le changement) de la statine ou par corrections de quelques facteurs, alors que les complications cardiovasculaires du cholestérol sont irréversibles, voire fatales.

NÉFASTES CONSÉQUENCES DE CES ÉMISSIONS

Le risque d'une telle émission est qu'elle affecte la crédibilité de la recherche scientifique et du monde médical. Sans compter les pertes de temps et d'énergie que le médecin devra consacrer pour rassurer les patients sur leurs médications. Non seulement ce temps et cette énergie auraient pu être mis à profit pour d'autres choses plus importantes, mais à force de frustration, la motivation même du médecin à s'investir dans la prévention des maladies risque de s'affaiblir. Mais surtout, le risque est que certains patients arrêtent définitivement leurs médicaments avec les conséquences dramatiques sur la santé publique. Celles-ci ont d'ailleurs déjà été évaluées, car ce n'est pas la première fois qu'un tel phénomène se produit. Ainsi, en France, un groupe de chercheurs avaient étudié les conséquences de la controverse initiée par le livre des docteurs Even et Debré publié en février 2013 (4). Suite à la sortie du livre, ils ont observé, sur base des données des assurances maladie une augmentation importante de 40% de la proportion de patients arrêtant leur statine. À partir des données démographiques (certificat de décès), ils se sont rendu compte que, dans les mois qui ont suivi cet arrêt, la mortalité avait augmenté de 17% chez les personnes qui avaient arrêté. Cette augmentation de mortalité était la plus élevée (+26%)

parmi les patients qui avaient souffert précédemment de maladies vasculaires (coronaires ou accident vasculaire cérébral). Les mêmes observations ont été répétées en Angleterre et au Danemark sous l'effet de controverses semblables.

CONCLUSIONS

On ne peut que regretter ce genre d'émission. L'article se veut surtout rassurant. Heureusement, d'après notre propre expérience et celles d'autres collègues, peu de patients sont venus l'évoquer lors de leur visite et aucun n'a déclaré vouloir arrêter ses médicaments. Sans doute, la raison l'a-t-elle emporté sur l'irrationnel et l'émotionnel de ces thèses complotistes, improductives et anxiogènes qui fleurissent sur les médias. Sans doute aussi la confiance vis-à-vis de leur médecin reste-t-elle bien ancrée et ne se laisse pas facilement éroder par les montages de quelques journalistes et médecins irresponsables et éloignés de la réalité.

RÉFÉRENCES

- 1 Descamps OS. Réponse des associations belges au reportage d'ARTE « Le bluff du cholestérol ». *Louvain Med.* 2016; 135 (9): 609-612.
- 2 Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 ; 376, 1670-1681.
- 3 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines ? Comment y faire face ? *Louvain Med.* 2016; 135 (9): 600-608.
- 4 Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Moore N. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016 Jul 26. pii: S1875-2136(16)30133-4.

AFFILIATIONS

- 1 Président de la Belgian Society of Atherosclerosis
- 2 Président de l'Association des Patients Souffrant d'Hypercholestérolémie Familiale (www.Belchol.be).
- 3 Président de la Belgian Society of Cardiology.
- 4 Président-élu de la Belgian Society of Cardiology
- 5 Past Président de la Belgian Society of Cardiology
- 6 Président de l'Association Belge du Diabète
- 7 Président de la Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
- 8 Editeur en chef de *Acta Cardiologica*
- 9 Président du Comité Scientifique de la Ligue Cardiologique Belge
- 10 Conseiller scientifique de la Ligue Cardiologique Belge
- 11 General Manager de la Ligue Cardiologique Belge

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER DESCAMPS

Département de Médecine Interne
Centres Hospitaliers Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine Saint-Paul.
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles,



Louvain Medical est la revue médicale mensuelle de l'École de médecine de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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 200-250 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.

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 100 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



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)