

AVRIL 2024

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



**Louvain
médical**

Garde hospitalière et solidarité

Maladie d'Alzheimer et protéine tau soluble

Diabète de type 2 : directives de traitement

Stéatose hépatique et endocrinologie

Obésité : pluri et interdisciplinarité

Ama Contacts - Doctorats honoris causa 2024

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition : Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notable :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Oubli de dose :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. — Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. — Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. — Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, retard de la

vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.nofitierenefitidesi.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

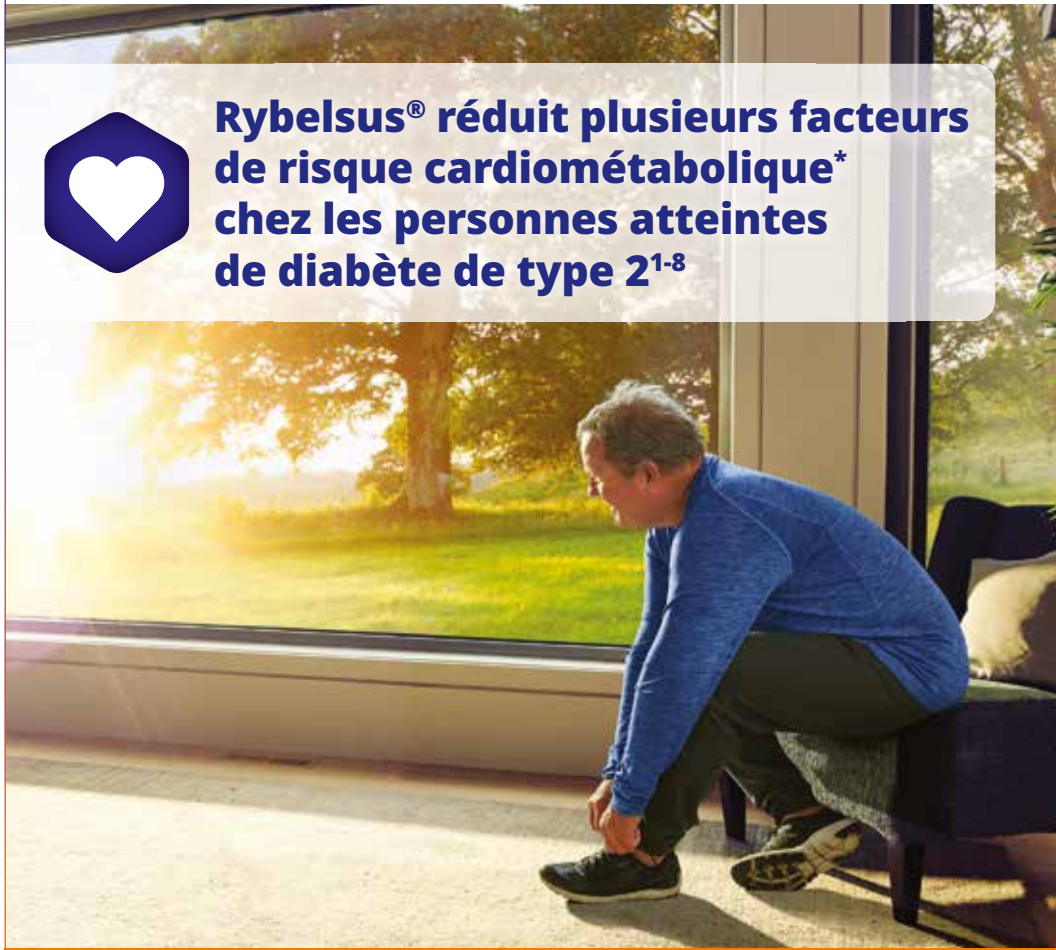
Dosages	Prix public 2024	Intervention patient (A)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €

RYBELSUS®

semaglutide tablets



Rybelsus® réduit plusieurs facteurs de risque cardiométabolique* chez les personnes atteintes de diabète de type 2¹⁻⁸



L'efficacité d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !^{1,7}**

rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. — Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. — Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. — Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, retard de la

rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. — Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. — Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. — Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, retard de la

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

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. 2. Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. 3. Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. 4. Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. 5. Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. 6. Zimman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. 7. Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263–1277. 8. Mensozon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

* Rybelsus® demonstrated a numerical reduction in MAACE events (-21%)^{1,2}, VLDL cholesterol^{1,3,4}, triglycerides^{1,7}, systolic blood pressure^{1,5} and a significant reduction in HbA_{1c}^{1,6}, body weight^{1,2,4,7}, waist circumference^{6,8} and inflammation (hsCRP)^{1,3,5,8} vs placebo.

** GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist.

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : info.nbelux@novonordisk.com

BE23RYB00154 – NOV 2023



COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. MASQUELIER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSCHAERT, 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. BUYSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buyschaert

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 120 € ;
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 60 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 100 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

AVRIL 2024

ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

Garde hospitalière : la solidarité est souvent payante !

Olivier S Descamps, Marie Boland, Alexandre Niset, Annaelle Doyen, Simon De Vetter,
Nora El Khawand, Julie Harmant, Inès Thiebaut, Sarah Will, Rayane Laghmiche,
Hugo Pierret, Victor Simon

253

NEUROLOGIE

Des modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble distinguent la maladie d'Alzheimer des autres taupathies

Nathalie Kyalu Ngoie Zola, Clémence Balty, Emilien Boyer, Adrian Ivanoiu,
Didier Vertommen, Bernard Hanseeuw, Marc Gobert

275

18^E CONGRÈS UCL D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE - MARS 2024

Stéatose hépatique : ce que l'endocrinologue doit savoir

Nicolas Lanthier

281

Directives de traitement du diabète de type 2

Michel P. Hermans

284

Les nouveaux médicaments de l'obésité : un changement de paradigme ?

Jean-Paul Thissen

287

Gestion des pénuries des médicaments en diabétologie

Régis P Radermecker

292

RESUMES ASBL (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) SYMPOSIUM JANVIER 2024

Obésité : pluri et interdisciplinarité

Pauline Gérard, Audrey Goffaux

294

AMA CONTACT 128

Doctorats honoris causa 2024

306

GARDE HOSPITALIÈRE : LA SOLIDARITÉ EST SOUVENT PAYANTE !

Olivier S Descamps, Marie Boland, Alexandre Niset, Annaelle Doyen, Simon De Vetter, Nora El Khawand, Julie Harmant, Inès Thiebaut, Sarah Will, Rayane Laghmiche, Hugo Pierret, Victor Simon

Louvain Med 2024; 143 (04) : 253-274

Le présent article tente de résoudre une controverse. Posons un hôpital avec 20 médecins assistants candidats cliniciens spécialistes (MACCS) dont 10 plus jeunes (juniors) sont en année de tronc commun de médecine interne générale (par exemple) et 10 autres (seniors) sont en année de spécialisation plus spécifique (cardio, gastro, pneumo, ...). Ces MACCS sont répartis dans divers services composés pour chacun de 1 à 5 MACCS avec une proportion variable de juniors et seniors. Chaque nuit ou week-end, un de ces médecins doit être de garde pour assurer la permanence des soins des patients de l'hôpital et récupérer la journée qui suit. Une discussion s'amorce, pour savoir si les MACCS seniors devraient participer autant que les plus jeunes à la garde. Ils sont rémunérés 12% de plus que les jeunes et assistent, durant la journée dans le cadre de leur formation, les médecins pour la réalisation des examens techniques. Va-t-il en coûter plus à l'institution si les 10 seniors participent aux gardes générales? Et comment leur absence (récupération) va-t-elle affecter leur temps de travail et de formation? Les services qui accueillent de nombreux seniors ne risquent-ils pas d'être défavorisés? Quelles seraient vos réponses à ces questions? Certains se montreront plutôt pessimistes, mais qu'en est-il réellement?

DES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE LA PROTÉINE TAU SOLUBLE DISTINGUENT LA MALADIE D'ALZHEIMER DES AUTRES TAUOPATHIES

Nathalie Kyalu Ngoie Zola, Clémence Balty, Emilien Boyer, Adrian Ivanoiu, Didier Vertommen, Bernard Hanseeuw, Marc Gobert

Louvain Med 2024; 143 (04) : 275-280

Les maladies neuro-dégénératives sont des affections cérébrales acquises et progressives touchant un nombre croissant de personnes suite au vieillissement de la population. Sur le plan clinique, elles se distinguent par différents symptômes selon les régions cérébrales touchées. Sur le plan biologique, il s'agit de protéinopathies, c'est-à-dire que ces maladies se définissent par l'aggrégation de certaines protéines cérébrales. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine amyloïde s'aggrège sans donner de symptômes, mais elle favorise l'aggrégation de la protéine tau, qui est symptomatique. Même si la tauopathie de la maladie d'Alzheimer commence typiquement dans le lobe méso-temporal responsable de l'encodage des nouvelles informations en mémoire, cette tauopathie peut rarement débiter dans d'autres régions cérébrales et donner alors d'autres symptômes. On parle de maladie d'Alzheimer atypique, dont le diagnostic clinique est impossible sans confirmation biologique.

D'autres maladies neuro-dégénératives se caractérisent par l'agrégation de la protéine tau. Le terme « tauopathie » regroupe l'ensemble de ces maladies. Typiquement, elles commencent dans d'autres régions cérébrales que le lobe méso-temporal, mais rarement elles peuvent mimer une maladie d'Alzheimer. La concordance entre le type de pathologie et les régions cérébrales touchées étant imparfaite, le développement d'outils biologiques (=biomarqueurs) est critique pour la recherche clinique sur les maladies neuro-dégénératives. Cela est d'autant plus vrai que des traitements étiologiques distincts devront être vraisemblablement proposés pour guérir ces maladies car les modifications biologiques survenant sur la protéine tau diffèrent d'une maladie à l'autre (conduisant à des agrégats différents lors d'analyse histologique). Si la maladie d'Alzheimer peut maintenant être diagnostiquée « in vivo » sur base d'une étude du liquide céphalo-rachidien, cela n'est pas encore le cas des autres tauopathies.

Les anomalies histologiques cérébrales ont permis de distinguer les tauopathies sur base de l'observation d'agrégats de protéine tau anormale phosphorylée 3R ou 4R (cette dénomination 3R vs 4R correspondant au type d'isoforme de la protéine tau). Dans la maladie d'Alzheimer, tous les isoformes s'aggrègent, alors que dans les autres tauopathies un seul type d'isoforme s'aggrège. Malheureusement, il n'a jamais été possible de distinguer les tauopathies sur base de mesures des isoformes de tau dans le liquide céphalo-rachidien.

L'article ci-dessous présente une étude biochimique de la protéine tau et de ses modifications post-traductionnelles. Elle ouvre la voie à une confirmation du diagnostic des tauopathies non-Alzheimer du vivant du patient et ainsi d'établir un diagnostic biologique. Du point de vue clinique, cela permettrait de mieux connaître ces maladies, leurs évolutions et leurs pronostics respectifs tant pour le patient lui-même que pour sa famille. Sur le plan de la recherche, elle devrait permettre de faire précocement rentrer ces patients dans des essais thérapeutiques. Cette avancée pourrait également permettre de mieux comprendre le rôle exact de la protéine tau et de l'associer aux autres avancées notamment génétiques de ces maladies afin de pouvoir

peut-être les diagnostiquer ultérieurement à un stade pré-clinique. Par le biais de cette étude, les tauopathies entrent donc dans une nouvelle ère, passant progressivement d'une classification clinico-histologique post-mortem à une classification clinico-biologique « in vivo ».

STÉATOSE HÉPATIQUE : CE QUE L'ENDOCRINOLOGUE DOIT SAVOIR

Nicolas Lanthier

Louvain Med 2024; 143 (04) : 281-283

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD) est une affection fréquente chez le patient présentant un syndrome métabolique et, a fortiori, un diabète de type 2. Des outils simples sont disponibles pour nous indiquer la sévérité de la maladie qui doit être évaluée en pratique courante.

DIRECTIVES DE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Michel P. Hermans

Louvain Med 2024; 143 (04) : 284-286

Les nouvelles directives conjointes de l'ADA-EASD et celles de l'EAS ont mis à l'avant-plan la personnalisation du choix de l'utilisation privilégiée des molécules des classes des GLP1-RA et des SGLT2-i avec bénéfices cardio-rénaux démontrés au-delà de leurs effets hypoglycémisants et pondéraux chez les patients DT2 avec atteinte CV avérée ou risque cardio-rénal élevé. Pour les patients DT2 insulino-traités qui bénéficient d'une mesure continue du glucose interstitiel remboursée depuis 2023, des objectifs glucométriques bien définis ont été proposés, au-delà de la mesure usuelle de l'HbA1c. L'évaluation du risque CV à 10 ans est également possible chez les patients DT2 en prévention primaire cardio-rénale à l'aide d'un calculateur spécifique européen récemment introduit (SCORE2-Diabetes).

LES NOUVEAUX MÉDICAMENTS DE L'OBÉSITÉ : UN CHANGEMENT DE PARADIGME ?

Jean-Paul Thissen

Louvain Med 2024; 143 (04) : 287-291

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1RAs) représentent la classe de médicaments la plus étudiée pour le traitement de l'obésité. Ces molécules induisent une perte de poids importante et une amélioration des comorbidités associées à l'excès de poids. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'une réduction de l'apport calorique. Les GLP-1RAs se caractérisent par une bonne tolérance et un profil de sécurité satisfaisant. Les molécules en cours de développement visent à amplifier la perte de poids notamment en ciblant d'autres récepteurs et à améliorer la compliance des patients. Leur utilisation soulève de nombreuses questions (coût et remboursement éventuel, durée d'utilisation, sécurité à très long terme, place par rapport au traitement hygiéno-diététique, place par rapport à la chirurgie bariatrique,...). Même si toutes ces questions méritent d'être adressées, il n'en demeure pas moins, qu'après des décennies d'échecs, un changement de paradigme se dessine dans la prise en charge de l'obésité.

GESTION DES PÉNURIES DES MÉDICAMENTS EN DIABÉTOLOGIE

Régis P Radermecker

Louvain Med 2024; 143 (04) : 292-293

Les pénuries de médicaments sont de plus en plus fréquentes.

La diabétologie est également grandement affectée. Les raisons des pénuries sont multiples et complexes et peuvent apparaître à toutes les étapes du circuit du médicament. Outre le surcoût engendré, ces pénuries sont responsables de stress pour les patientes et de potentielles erreurs aux conséquences néfastes.

Des pistes de réflexion sont en cours.

OBÉSITÉ : PLURI ET INTERDISCIPLINARITÉ

Pauline Gérard, Audrey Goffaux

Louvain Med 2024; 143 (04) : 294-303

Cet article synthétise les messages les plus pertinents partagés lors du symposium annuel de RESUMES asbl (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) consacré à l'obésité. Ce thème a été abordé à travers 10 disciplines telles que la pédiatrie, la neurologie, la médecine interne, la diététique, ... En Belgique, 15,9% des adultes sont obèses, menant chaque professionnel de santé à être régulièrement confronté aux conséquences de l'obésité que cet article tente de revoir dans ses multiples dimensions et de façon pratique.

Garde hospitalière : la solidarité est souvent payante!

Olivier S Descamps¹, Marie Boland², Alexandre Niset^{3,4}, Annaelle Doyen², Simon De Vetter², Nora El Khawand², Julie Harmant, Inès Thiebaut², Sarah Will², Rayane Laghmiche², Hugo Pierret², Victor Simon²

Hospital on-call duty: Solidarity often pays off!

This article has attempted to address a contentious issue regarding on-call duty allocation in hospitals. Let us consider a hospital scenario with 20 clinical specialist assistant candidates (MACCS), consisting of 10 juniors in their core year of general internal medicine and 10 seniors specializing in areas like cardiology, gastroenterology, pneumology, etc. These MACCS are distributed across various departments, each comprising 1 to 5 MACCS, with varying proportions of juniors and seniors. Every night or weekend, one of these doctors had to be on call to provide permanent hospital patient care that was followed by a recuperation day. A discussion is currently underway as to whether senior MACCS should participate as much as junior MACCS in on-call duty. These senior MACCS receive 12% higher remuneration than younger staff, while they assist doctors in carrying out technical examinations during the day as part of their training. Will it cost more to the institution if the 10 senior staff members take part in general on-call duty? How will their absence during recuperation affect their work and training? Would departments with more senior staff face disadvantages? How would you address these questions? Some might be rather pessimistic, but how does it actually look reality?

KEYWORDS

Training, medical specialties, hospital organization, economics

Le présent article tente de résoudre une controverse. Posons un hôpital avec 20 médecins assistants candidats cliniciens spécialistes (MACCS) dont 10 plus jeunes (juniors) sont en année de tronc commun de médecine interne générale (par exemple) et 10 autres (seniors) sont en année de spécialisation plus spécifique (cardio, gastro, pneumo, ...). Ces MACCS sont répartis dans divers services composés pour chacun de 1 à 5 MACCS avec une proportion variable de juniors et seniors. Chaque nuit ou week-end, un de ces médecins doit être de garde pour assurer la permanence des soins des patients de l'hôpital et récupérer la journée qui suit. Une discussion s'amorce, pour savoir si les MACCS seniors devraient participer autant que les plus jeunes à la garde. Ils sont rémunérés 12% de plus que les jeunes et assistent, durant la journée dans le cadre de leur formation, les médecins pour la réalisation des examens techniques. Va-t-il en coûter plus à l'institution si les 10 seniors participent aux gardes générales? Et comment leur absence (récupération) va-t-elle affecter leur temps de travail et de formation? Les services qui accueillent de nombreux seniors ne risquent-ils pas d'être défavorisés? Quelles seraient vos réponses à ces questions? Certains se montreront plutôt pessimistes, mais qu'en est-il réellement?

What is already known about this topic?

- The structuring of on-call duty in a hospital poses ongoing challenges in terms of team coordination and cost efficiency. This issue is increasingly under discussion, particularly as limiting working hours has become an imperative for specialist clinical assistant candidates.

- Several misconceptions complicate this organization. Among these is the notion that doctors nearing the end of their training, with higher salaries and more specific training, should have limited involvement in on-call duties.

Que savons-nous à ce propos ?

- La structuration des gardes dans un hôpital représente un défi constant pour la coordination d'équipe et la maîtrise des coûts. Cette question est de plus en plus discutée à l'heure où la limitation du temps de travail est devenue un impératif pour les médecins assistants candidats cliniciens spécialistes.

- De nombreux *a priori* rendent cette organisation compliquée. L'un d'eux est que l'implication de médecins en fin de formation, au salaire plus élevé et dont la formation est plus spécifique, serait à limiter au maximum.

What does this article bring up for us?

The problem of on-call distributions can be analyzed in a purely mathematical way, enabling predictions of cost variations for hospitals or departments, as well as assessing training benefits. Primarily, it helps dismantle certain misconceptions or intuitive assumptions.

Que nous apporte cet article ?

Ce problème des distributions de garde peut être analysé de manière purement mathématique, permettant de faire des prédictions des variations des coûts pour l'hôpital ou pour un service ainsi que des bénéfices en termes de formation. Elle permet surtout de déconstruire certaines croyances ou intuitions trompeuses.

INTRODUCTION

Les médecins ont le devoir déontologique d'assurer la permanence des soins, et les institutions hospitalières s'organisent pour assurer des services de garde garantissant la dispensation des soins à leurs patients hospitalisés, même en dehors des heures d'activités habituelles¹. Actuellement, les services de garde de nuit et de week-end des hôpitaux belges font intervenir majoritairement les médecins assistants candidats cliniciens spécialistes (« MACCS » ou assistants post-gradués, « PG », selon le réseau universitaire). Toutefois, depuis la loi de plein effet du 12 décembre 2010 qui place les MACSS sous la législation relative du travail (bien que les règles préexistaient depuis au moins 1999) (1) et, plus récemment, l'arrêté royal du 19 juillet 2021 (2) rendant obligatoire la convention collective du 19 mai 2021, conclue au sein de la Commission paritaire nationale médecins-hopitaux (CPNMH), la durée du travail des MACCS est fixée précisément protégeant mieux les MACCS en matière de conditions de travail. Pour répondre

à ces exigences, bon nombre d'hôpitaux ont instauré un service de pointage avec un horaire préétabli, tandis que les maîtres de stage ont le devoir de veiller à ce que soient respectés à la lettre cette législation mais aussi l'esprit de celle-ci.

Les gardes pendant les nuits et les week-ends perturbent le travail de jour mais génèrent aussi un coût important et peuvent parfois être ressenties comme contraires à l'objectif de formation des candidats spécialistes. Se pose ainsi parfois la question de la rationalité et de l'utilité de la participation exhaustive de chaque médecin. Même si l'organisation du travail en équipe peut aider à résoudre le défi des gardes en permettant une meilleure répartition des tâches, il est intéressant de quantifier de manière objective l'impact sur le temps du travail, sur les absences au travail de jour (dues aux récupérations), sur le coût d'un service ou le coût général pour l'hôpital et sur le ressenti en matière de formation des futurs spécialistes.

1 A noter que de manière générale, la notion de « garde » porte à confusion car n'est plus utilisée dans la loi. Il s'agit ici d'une notion spécifique à certaines spécialités (ie: la médecine interne, mais finalement beaucoup de services avec un horaire type de journée et des plages durant lesquelles la permanence de soins doit être effective). Par souci de clarté, nous la définirons de manière explicite : « les gardes », comme toutes les plages horaires durant lesquelles la permanence de soin doit être assurée, en dehors des heures de fonctionnement normales des services auxquels les médecins sont rattachés (typiquement, du lundi au vendredi en journée), tandis que les notions d'« heures confortables / inconfortables » font références aux textes légaux encadrant les conditions de travail des médecins en formation (CCT 19/5/21)

L'objectif de cet article est de mettre en équation un certain nombre de ces variables. Il nous sera bien sûr difficile d'intégrer tous les paramètres qui devraient rentrer dans de telles équations. Beaucoup de facteurs sont difficiles à quantifier et à pondérer, parce que trop subjectifs ou complexes dans leur interaction. Ainsi, sans vouloir entrer dans une analyse aussi exhaustive, nous nous limiterons ici à un modèle simple et concret qui pourrait servir de base à quelques réflexions : celui du coût/bénéfice de l'organisation de garde dans un hôpital entre candidats spécialistes de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} année de spécialisation (appelons-les « juniors ») et candidats spécialistes de 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} année (appelons-les « seniors »).

MÉTHODE

NOTRE MODÈLE D'HÔPITAL, DE TEMPS DE TRAVAIL ET DE RÉMUNÉRATION

Pour appliquer les équations développées dans les analyses, nous reprendrons le modèle décrit dans le cas proposé, à

savoir un hôpital constitué de 20 médecins assistants candidats cliniciens spécialistes dont 10 sont des juniors et 10 des seniors. Nous examinerons différents scénarii faisant varier le nombre de seniors de garde (NGs, 0 à 10), tandis que le nombre de juniors de gardes reste constant (NGj=10) (Figure 1). Nous prendrons pour référence un scénario théorique basé sur le point de l'accord en CPNMH de décembre 2023 (entré en vigueur le 1^{er} avril 2024) au sujet de l'augmentation des sursalaires liés aux tranches horaires inconfortables ; le scénario ne prend pas en compte le cumul possible avec le sursalaire lié au temps de travail additionnel (+10%) (Annexe 1).

Nous décrivons avec plus de détails l'organisation des horaires et leurs rémunérations dans l'annexe 2. Pour matérialiser la précision que nous développons dans le raisonnement suivant, nous partons du présupposé que ces médecins sont soumis à un système de pointage avec un horaire préétabli, tel qu'il existe maintenant dans de nombreux hôpitaux pour les candidats spécialistes.

FIGURE 1. NOTRE MODÈLE D'HÔPITAL.

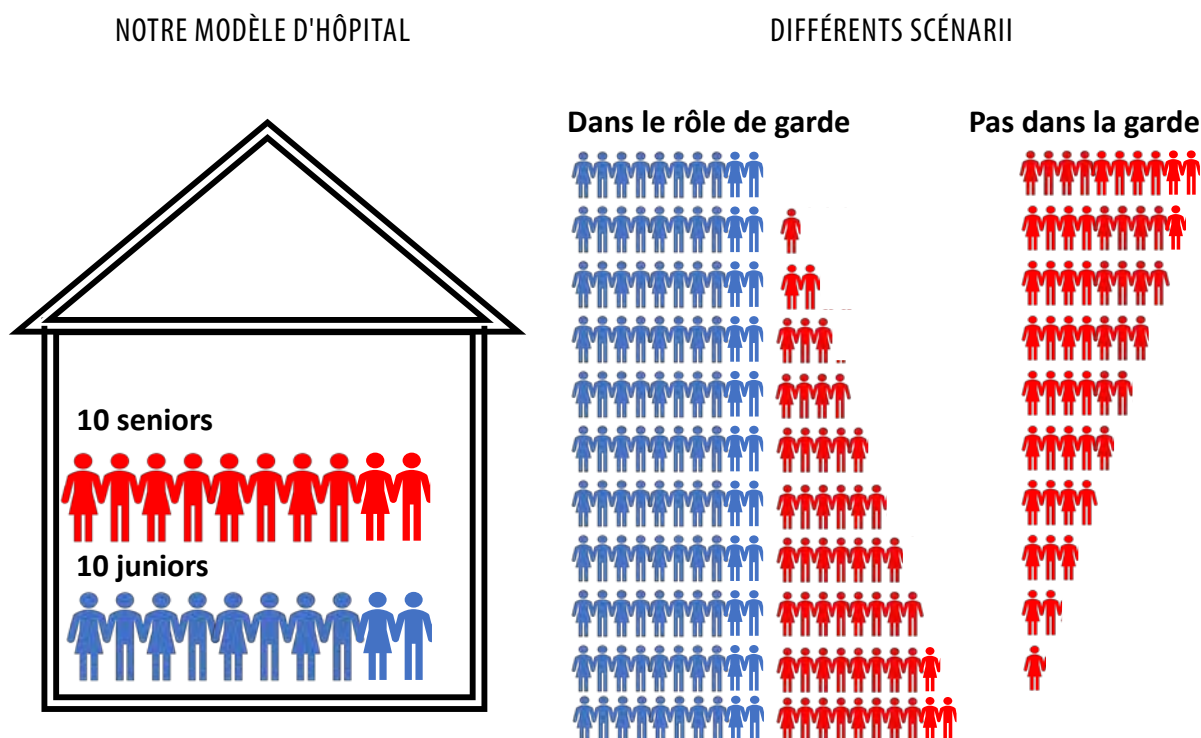


TABLEAU 1. ESTIMATION THÉORIQUE DES HEURES DE TRAVAIL DANS NOTRE MODÈLE AVEC LES HEURES EFFECTUÉES ET LES RÉCUPÉRATIONS AINSI QUE LES COEFFICIENTS DE RÉMUNÉRATION.

Situations	Détails des heures effectives	Horaires	durée en heures	Coefficient (Ci)	Symbole
Journée de semaine	- Heure de base	8h00 à 17h36	9 h 36	1,00	Ba
Heures supplémentaires	- 30' de travail après 17h36	17h36 à 18h06	0 h 30	1,10	Su
Gardes de nuit (Lundi à jeudi)	- Heures confortables (HC)	17h36 à 20h00	2 h 24	1,10	G1
	- Heures inconfortables (HI)	20h00 à 8h00	12 h 00	1,35	G2
	- 30' de travail le matin (HC)	08h00 à 08h30	0 h 30	1,10	G3
Garde de nuit vendredi	- Heures confortables de soirée (HC)	17h36 à 20h00	2 h 24	1,10	G4
	- Heures inconfortables (HI)	20h00 à 24h00	4 h 00	1,35	G5
	- Heures de nuit (samedi)	24h00 à 08h00	8 h 00	1,35	G6
	- 30' de travail le samedi matin	08h00 à 08h30	0 h 30	1,35	G7
Garde d'étage le samedi	- Heure de jour + début nuit	8h00 à 24h00	16 h 00	1,35	G8
	- Heures de nuit (dimanche)	24h00 à 8h00	8 h 00	1,60	G9
	- 1 heure en plus le dim. matin	08h00 à 09h00	1 h 00	1,60	G10
Garde d'étage le dimanche	- Heure de jour + début nuit	8h00 à 24h00	16 h 00	1,60	G11
	- Heures de nuit (lundi) (HI)	24h00 à 8h00	8 h 00	1,35	G12
	- 1 heure en plus le lundi matin (HC)	08h00 à 09h00	1 h 00	1,10	G13
- Récupération le lendemain		8h30 à 17h36	9 h 36	0,00	$\Sigma_{rec i}$

HI = heures inconfortables (de 20h à 8h) ; HC = heures confortables (de 8h à 20h) ; G = garde avec des indices (« i ») différents selon les jours de la semaine, et les caractéristiques (HI, HC) ; C = coefficient de rémunération qui, à l'exception des heures de base, sont tous majorés de 10% puisqu'il s'agit de temps de travail additionnel. Dans les équations ultérieures et dans le texte, les coefficients pour les gardes portent le même indice que les symboles « G ». Les zones colorées en jaune désignent les temps additionnels (toutes les heures dépassant la moyenne des 48h de base*). Les récupérations sont résumées par la somme (ΣR_i **) des récupérations pour chacune des gardes.

NB : * Il s'agit d'une simplification de la définition réelle : les heures additionnelles sont celles qui, au bout de 13 semaines, dépassent les 624 heures (13*48) du total d'heure presté, minorés des heures ayant déjà fait l'objet d'une rémunération complémentaire (toute heure ayant été prestée après la 60ème heure sur une semaine) ; ** Il s'agit encore d'une simplification : techniquement, toute prestation de travail comprise entre 12 et 24h consécutives doit faire l'objet d'une récupération de 12h minimum (loi 2010) ; ici, nous définissons cette ΣR_i comme la somme d'heures « perdues » (en terme de journée de travail de 9h36) ou la récupération effective minimale à accorder. Ces heures ne sont, de toute façon, pas comptabilisées comme temps de travail.

Pour calculer le temps de travail et les rémunérations par semaine (nous prenons comme référence une semaine de travail qui sera la moyenne de 13 semaines, Annexe 2), nous avons besoin de connaître le nombre d'heures que le médecin va effectivement travailler dans différentes situations. Pour simplifier nos calculs, nous allons considérer un modèle d'horaire (Figure 2 et Tableau 1) où les heures de travail et les journées de la semaine sont maximisées à 48h, soit un travail de 9h36 par jour (de 8h00 à 17h36) du lundi au vendredi. En pratique, c'est d'ailleurs ce qu'on observe dans la plupart des hôpitaux, malgré les tentatives de récupération pendant la semaine. En général, des récupérations sont surtout pratiquées après le travail de nuit. Mais comme le montre la figure 3, ces heures de récupération d'une garde de nuit au cours de la journée suivante ne compensent que partiellement les heures passées pendant les gardes de nuit.

La réalité de terrain dans la profession médicale montre par ailleurs qu'il y a des dépassements des horaires préétablis pour motif que le travail du médecin est fait

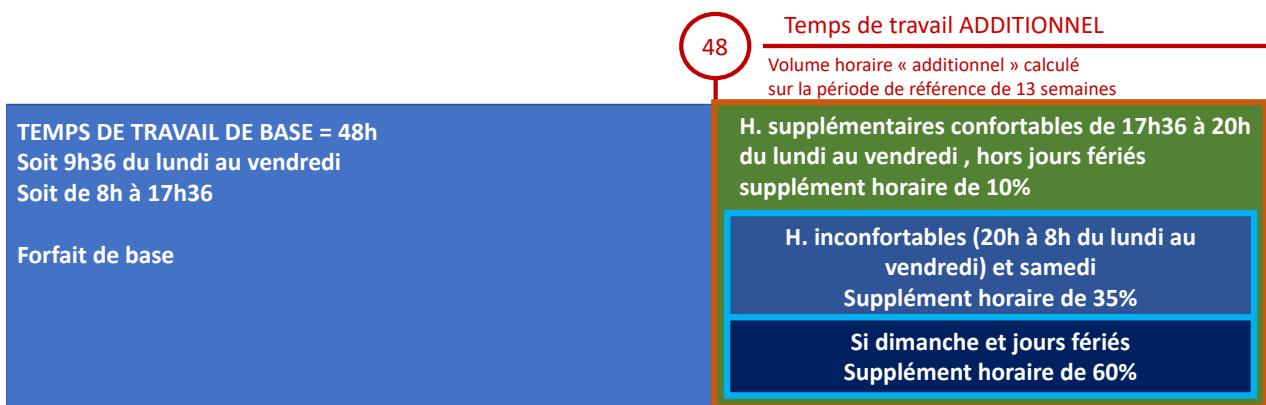
d'aléas et que la poursuite des soins au patient, une fois commencés, ne peut être remise au lendemain, ces derniers devant être achevés en soirée. Une journée de travail ne s'arrête donc pas nécessairement exactement à 17h36 (dans notre modèle de journée de 9h36 que nous avons fait commencer à 08h00), mais peut se prolonger encore. Le tableau 1 précise diverses autres raisons de ces dépassements, particulièrement présents dans la situation des candidats spécialistes travaillant dans un service de patients hospitalisés. Par souci de réalisme, il faut également admettre un chevauchement entre la fin de la garde (le début de la récupération, et le début de travail des autres médecins), pour certaines des mêmes raisons. Ce chevauchement peut être mis à profit pour assurer la permanence des soins, par le biais de transmissions ciblées. On peut admettre que ce chevauchement est d'environ 30 min après une garde de nuit de semaine mais plus long (60 min) après une garde d'une journée entière de week-end, où il y a souvent plus d'informations à transmettre (Figure 3 et Tableau 1).

ÉVALUATION DE LA FORMATION

Un questionnaire (voir page finale de l'article) pour analyser l'utilité et l'acceptabilité de différents épisodes de stage a été développé à partir d'un modèle mis au point pour examiner les retours d'expérience des enseignants qui testaient de nouveaux outils pédagogiques (3). Nous avons convenu qu'une période de stage se divise en une succession d'«épisodes» (= les temps de la journée d'un MACCS où les

interactions et les tâches diffèrent) : tours de salle en semaine ou apprentissages techniques, activités hors tours de salle (établissement du dossier et visites journalières avec le patient, dialogues avec les familles ou les médecins traitants, communications avec les infirmiers/ères et/ou des autres médecins du service ou de l'hôpital), activités durant les nuits de garde de semaine, durant les journées et les nuits de garde week-ends. L'utilité et l'acceptabilité ont été analysées en demandant de coter, de 1 à 5, divers indicateurs.

FIGURE 2.



Notre modèle d'horaire où les heures de travail la semaine sont maximisées à 48h, soit un travail de 9h36 par jour (de 8h00 à 17h36*) du lundi au vendredi. Cette figure a été adaptée d'une diapositive aimablement prêtée par monsieur Philippe Rouard (Coordinateur du Réseau Santé-Louvain auprès de la faculté de médecine de l'UCLouvain). Elle représente un scénario théorique basé sur le point de l'accord en CPNMH de décembre 2023 (entré en vigueur le 1er avril 2024) au sujet de l'augmentation des sursalaires liés aux tranches horaires inconfortables ; le scénario ne prend pas en compte le cumul possible avec le sursalaire lié au temps de travail additionnel (+10%). NB : * La précision 17h36 plutôt que 17h00 résulte simplement de la division par 5 (5 jours de semaine) de 48H. Il est évident que d'autres possibilités qu'un horaire de 8h00 à 17h36 existent (Par exemple de 8h30 à 18h 4 jours de la semaine et de 8h à 18h, le jour restant).

FIGURE 3.



Schématisme des journées de semaine (vendredi étant différent des autres jours de la semaine) et de week-end. Cette figure illustre notamment que, même quand il y a récupération (après les gardes de nuit du lundi au jeudi et la garde de week-end du dimanche), ces heures de récupération ne compensent pas complètement les heures passées en garde. Ainsi par exemple, après 25 heures de garde du dimanche, le MACCS ne récupère le lundi que 9 heures 36 minutes et après 14 heures 54 minutes de garde la nuit du lundi au jeudi, il ne récupère que 9 heures 36 minutes tandis qu'il ne récupère pas les heures passées en garde le vendredi et le samedi. **Abréviations** : « HC », heures confortables ; « HI », heures inconfortables ; « TA », temps de travail additionnel ; « Sa », samedi ; « Di », dimanche ; « T », temps en durée.

TABEAU 2. RAISONS ÉVOQUÉES POUR EXPLIQUER LES HEURES SUPPLÉMENTAIRES D'UN MÉDECIN (CANDIDAT SPÉCIALISTE) DANS UN SERVICE HOSPITALIER.

Après la fin présumée de la journée de travail
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Achèvement d'un travail de soins commencé ▶ Entrées tardives des urgences ▶ Transferts tardifs de patients d'un autre hôpital ou service vers son service ▶ Charge de travail importante (d'autant plus majorée en l'absence d'un collègue) ▶ Transmissions aux médecins de garde ▶ Travail administratif
Avant le début présumé de la journée de travail
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Préparation (tour rapide des patients les plus critiques) avant le tour infirmier qui commence à 8H30. ▶ Recueil des informations des patients qui ont eu des problèmes pendant la garde.

RÉSULTATS

NOMBRE D'HEURES EFFECTIVES DES MÉDECINS DANS UN SERVICE

Puisqu'on admet, pour tous les MACCS (seniors et juniors) une durée de travail hebdomadaire maximalisée à 48h et que les heures supplémentaires sont fixées à 30 minutes par jour (soit donc 50 heures 30 minutes par semaine pour chacun), le calcul du nombre d'heures effectives que travaillera un médecin pour une période donnée (que nous ramènerons à une moyenne hebdomadaire) va dépendre du nombre d'heures passées pendant les gardes, qui, elles-mêmes vont dépendre du nombre de médecins participant à ce rôle de garde. Par semaine, on peut calculer que le nombre d'heures de garde est de 124 heures 30 minutes à répartir entre les MACCS. Il faudra aussi retirer les heures de récupération, soit 48 heures à répartir aussi entre les MACCS. Ainsi, la formule (formule 1 du tableau 3) qui représente la durée du travail (T) est une somme des différentes périodes de travail pondérées en fonction du nombre de médecins participant au rôle de garde (NG).

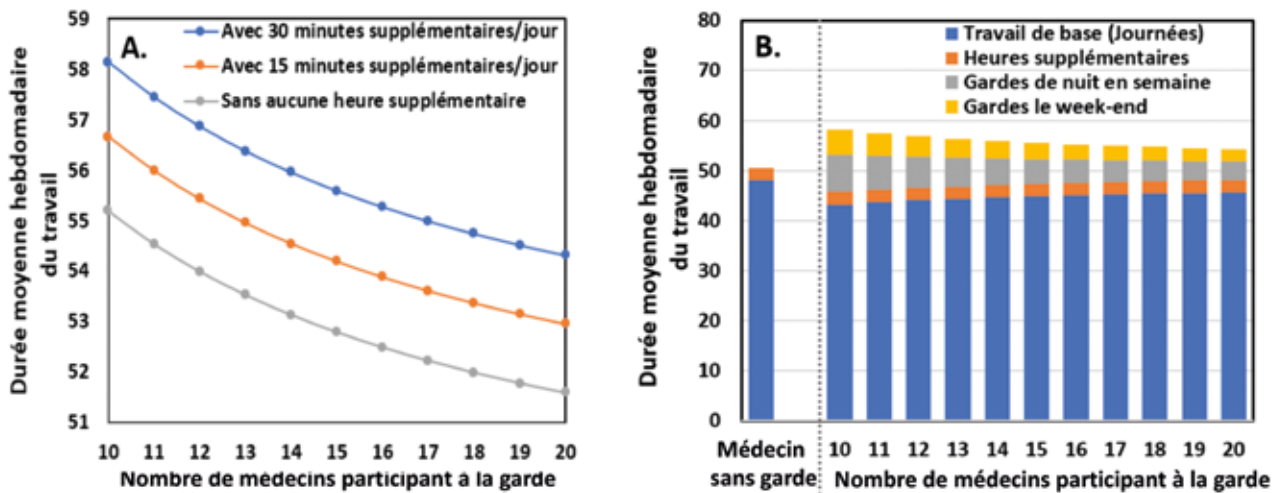
Sur la Figure 4.A., on voit que la courbe qui représente (dans un hôpital de 20 MACCS) les variations de temps de travail lorsque l'on fait varier le nombre des MACCS participant à la garde de 10 à 20, a l'allure d'une courbe hyperbolique avec une asymptote qui tend vers la durée de base (soit les 48 heures plus les heures supplémentaires, que l'on a fait varier ici de 0 à 30 minutes).

La figure 4.B. montre la proportion des heures passées en garde de nuit et de week-end, relativement au nombre total d'heures. Quand le nombre de médecins participant au rôle de garde passe de 10 à 20, le nombre d'heures de garde (nuit et week-end) diminue de 12H27 à 6H13 (soit de 21% à 11% du total de heures de travail) et le nombre d'heures de récupération « post-garde » par semaine (48H – nombre d'heures de travail de journée en semaine), passe de 4H48 à 2H24 (soit de 8% à 4% du total de heures de travail), soit un gain réel en termes de fatigue et de temps gagné pour le travail de jour et peut être aussi (voir plus loin) pour la formation des MACCS.

TABEAU 3. NOTRE MODÈLE D'HÔPITAL EN 8 ÉQUATIONS. CES FORMULES SONT DÉDUITES DES RAISONNEMENTS MATHÉMATIQUES EXPLIQUÉS DANS LES ANNEXES DE 3 À 10 À PARTIR DE NOTRE MODÈLE D'HÔPITAL ET DES DONNÉES DE RÉMUNÉRATIONS.

Objectifs	Variables	Formules
Formule 1 de la somme d'heures (T) de travail d'un médecin par semaine	Ba = temps de base Su = heures supplémentaires NG = nombre de MACCS participant au rôle de garde G = heures de garde Rec = récupérations	$T = Ba + Su - \left(\frac{\sum Rec_i}{NG}\right) + \left(\frac{\sum G_i}{NG}\right)$ $T = Ba + Su + \left(\frac{\sum G_i - \sum Rec_i}{NG}\right)$ (les indices « i » réfèrent aux différents périodes du tableau 1)
Formule 2 du nombre minimum de médecins qui doivent participer au rôle de garde (NG) pour limiter le temps de travail aux conditions légales (T = 60h, soit le maximum légal ou 57h voire 55h, par sécurité)	Dans notre modèle Ba = 48h, Su = 2,5, ΣGi = 124 (comprend les heures prolongeant les gardes), Rec = 48h.	A partir de la formule 1 $NG = \frac{\sum G_i - \sum Rec_i}{T - (Ba + Su)}$ $NG = \frac{124 - 48}{T - (48 + 2,5)} = \frac{76}{T - 50,5}$
Formule 3 des récupérations (Rec) que l'on pourrait proposer les journées pour réduire le temps de travail malgré les gardes	Dans notre modèle $\sum G_i - \sum Rec_i = 124 - 48 = 76$ $Ba + Su = 48 + 2,5 = 50,5$	Partant de formule 2 modifiée avec « rec » $NG = \frac{\sum G_i - \sum Rec_i}{T - (Ba + Su - Rec)}$ $Rec = \frac{\sum G_i - \sum Rec_i}{NG} + (Ba + Su) - T$ $Rec = \frac{76}{NG} + 50,5 - T$
Formule 4 du coût par médecin (M) selon le nombre de médecins dans le rôle de garde (NG) soit « M _{si,NG} » (càd M si NG), exprimé en « unités » (une unité = salaire horaire d'une heure de temps de base d'un MACCS junior)	C _i = coefficients de rémunération correspondant aux différentes périodes de travail (voir tableau 1) NB : U = ΣGi * C _i - ΣRec _i * 1, coûts des gardes moins coûts épargnés des récupérations	$M_{si,NG} = (Ba * 1 + Su * 1,1) + \sum \frac{G_i}{NG} * C_i - \sum \frac{Rec_i}{NG} * 1$ Formule 4 simplifiée $M_{si,NG} = T + \frac{U}{NG}$ avec $T = Ba * 1 + Su * 1,1$ $U = \sum G_i * C_i - \sum Rec_i * 1$
Formule 5 du coût pour l'hôpital pour l'ensemble des médecins, si tous les MACCS participent au rôle de garde	NSh et Njh = nombre de seniors et de juniors dans l'hôpital MS et MJ = formule 4 appliquée aux seniors et juniors (selon l'enrôlement dans les gardes)	$Coût Total = NSh * MS_{si,Njh+NSh} + Njh * MJ_{si,Njh+NSh}$ Si seuls les juniors sont de garde : $Coût Total = NSh * MS_{si,NSh=0} + Njh * MJ_{si,Njh=10}$
Formule 6 des coûts supplémentaires générés par l'implication de tous les assistants seniors en plus des assistants juniors	R = proportion des seniors dans l'hôpital Q = coefficient « d'ancienneté » (rapport du salaire des seniors sur celui des juniors)	$Coût supp. = U * R * (Q - 1)$ Rq: N*R (=NSh) et N*(1-R) (=Njh) sont donc les nombres de seniors et juniors
Formule 7 du coût pour le service (S) selon la distribution des seniors et juniors dans le service et selon le nombre de MACCS engagés dans le rôle de garde	NSs et Njs = nombres de seniors et de juniors dans le service NSh et Njh = nombres de seniors et de juniors engagés dans le rôle de garde de l'hôpital	$S = NSs * MS_{si,Njh+NSh} + Njs * MJ_{si,Njh+NSh}$
Formule 8 établissant les conditions où le coût pour le service est moindre si tous les MACCS seniors de l'hôpital participent au rôle de garde		$\frac{NSs}{Njs} < \frac{NSh}{Njh} * \frac{1}{Q}$

FIGURE 4.



Durée moyenne hebdomadaire de travail par MACCS (T) selon le nombre de médecins (entre 10 et 20) participant au rôle de garde (NG). Panneau A. Variations avec différents temps supplémentaires (0, 15 ou 30 minutes). Panneau B. Distribution du temps de travail selon les différents épisodes : travail de base, heures supplémentaires, gardes de nuit et de week-end.

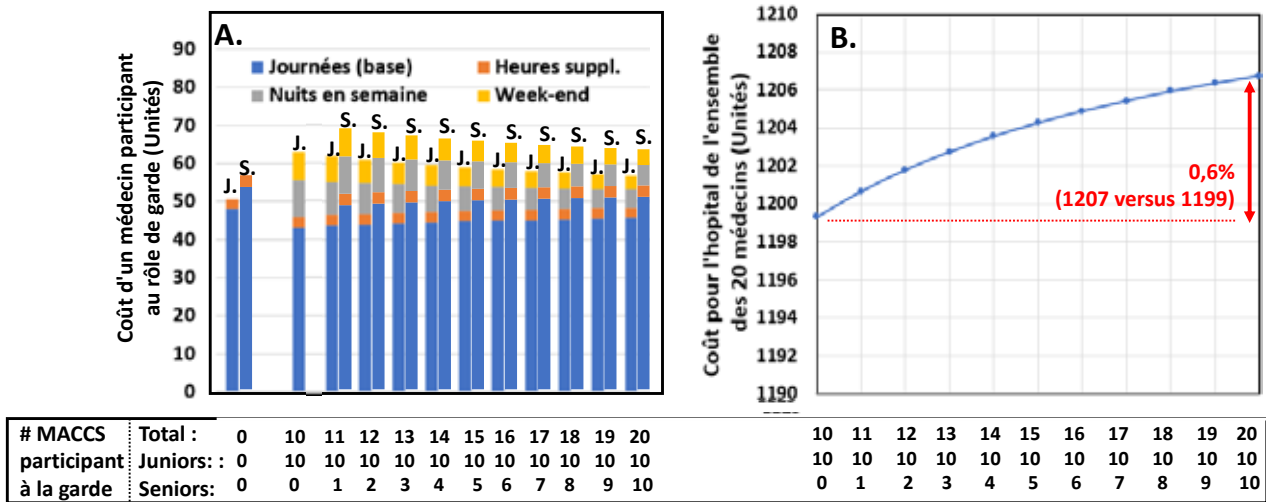
Il est possible de calculer le nombre minimum de médecins qui devraient participer au rôle de garde afin de prévenir le dépassement du maximum légal (60 heures) du temps de travail des MACCS (formule 2 du tableau 3). Ainsi, pour respecter la législation avec notre horaire modèle, il faut au minimum 8 médecins impliqués dans le rôle de garde. Pour se ménager une certaine sécurité (en cas de nombre d'heures supplémentaires supérieures aux prévisions de notre modèle), en prenant comme cible un temps moyen maximum de travail de 57h ou même 55h, il faudrait alors au minimum 12 et 17 médecins (calculés en utilisant la formule 2 mais aussi visible sur la figure 3A).

Il est possible aussi de calculer le temps de récupération (Rec) que l'on pourrait proposer certaines journées afin de réduire le temps de travail malgré les gardes selon la formule 3 (tableau 3). Si on voulait limiter à 48 heures maximum le temps de travail hebdomadaire, avec 10 ou 20 médecins de gardes, il faudrait octroyer 10h06 ou 6h18 heures de récupération en moyenne à chaque médecin et pour chaque semaine.

COÛT HEBDOMADAIRE PAR MÉDECIN ENGAGÉ DANS LE RÔLE DE GARDE DE NOTRE HÔPITAL

En utilisant les nombres d'heures de chaque période et les coefficients correspondants de rémunération (Tableau 1), on peut calculer ce coût selon la formule 3 (Tableau 3). Par souci de standardisation, le coût est exprimé en « unité », une unité étant le salaire d'une heure de temps de base d'un MACCS junior (en 2022, la moyenne des 3 premières années est de 15,48 € pour une heure, soit une unité). La figure 5A, qui représente ce coût hebdomadaire par médecin, juniors et seniors, en fonction du nombre de médecins engagés dans le rôle de garde montre comment le coût se réduit quand le nombre de MACCS participant aux gardes augmente. Ainsi, quand les 20 MACCS (juniors et seniors) participent aux gardes au lieu des seuls 10 Juniors, le coût d'un MACCS junior se réduit de 63,0 à 56,9 unités (-6,1 unités, soit - 10% de réduction) tandis que le coût d'un MACCS senior n'augmente que de 56,9 à 64,0 (+ 7,1 unités, soit + 12% d'augmentation) (Figure 5A). Chez les juniors, le coût des gardes passe de 27% à 15% en proportion du coût total, tandis que l'épargne des heures récupérées passe de 9,5% à 8,6% en proportion des coûts du travail de base (+ heure supp.)

FIGURE 5.



Coût hebdomadaire par médecin MACCS junior ou senior (Panneau A) et pour l'ensemble des médecins (Panneau B) en fonction du nombre de médecins MACCS engagés dans le rôle de garde. Par souci de standardisation, les coûts sont exprimés en « unités », une unité étant le salaire d'une heure de temps de base d'un MACCS junior (en 2022, la moyenne des 3 premières années est de 15,48 € pour une heure). Ainsi, le coût horaire pour les heures de base est de 1 unité pour les juniors, et 1,12 unités pour les seniors (1,12 = coefficients d'ancienneté), les coûts horaires pour les heures supplémentaires sont de 1,1 unités (1,1 = Ci des heures supplémentaires) pour les juniors et 1,23 unités (=1,1 x 1,12) pour les seniors, etc (pour le Ci, voir Tableau 1 et pour les coefficients d'ancienneté, voir aussi Tableau A1 dans l'annexe 1). Dans le panneau B, on voit que le coût supplémentaire généré par l'implication de tous les MACCS seniors dans le rôle de garde est faible (0,6%), notamment comparé au gradient de salaire plus élevé des MACCS seniors (12%).

COÛT POUR L'HÔPITAL EN FONCTION DU NOMBRE DE MÉDECIN ENGAGÉS DANS LE RÔLE DE GARDE

Dans notre hôpital modèle comprenant 20 médecins (10 juniors et 10 seniors), à partir des coûts précédemment estimés de chaque médecin, on peut calculer quel sera le coût pour l'hôpital selon le nombre de médecins qui participent au rôle de garde, en prenant comme base de 10 juniors qui font toujours les gardes, tandis que le nombre de seniors participant aux gardes augmente de 1 à 10 (Figure 1). Le coût hebdomadaire est estimé à 1199 unités (Figure 5B) lorsque seulement les 10 juniors participent au rôle des gardes et à 1207 unités quand tous les 20 MACCS juniors et seniors participent au rôle des gardes, soit une différence de 0,6% alors que les seniors coutent 12% de plus dans notre modèle. Cette différence générée par l'implication des MACCS seniors en plus des MACCS juniors apparaît donc extrêmement minime. Ce que montre également la formule 6 (Tableau 3) qui exprime ces coûts supplémentaires : comme R qui est la proportion des MACCS seniors est habituellement proche ou inférieur de 0,5 (on a souvent moins de seniors que juniors) et Q qui est le coefficient « d'ancienneté » (rapport

de salaire des seniors par rapport aux juniors) est ici égal à 1,12, l'expression $[R \times (Q - 1)]$ est inférieure ou égale à 0,06. Comme U est la soustraction de la somme des coûts des garde (nuit et week-end ; $\sum(G_i \cdot C_i)$) qui représente 15% du coût total moins l'épargne des heures récupérées ($\sum(\text{Rec } i \cdot 1)$) qui représente 9% du coût du travail de base (Figure 5A), le coût supplémentaire est donc assez faible par rapport au coût total.

COÛT POUR DIFFÉRENTS TYPES DE SERVICE EN FONCTION DU NOMBRE DE MÉDECINS ENGAGÉS DANS LE RÔLE DE GARDE

La formule 7 (Tableau 3) donne le coût pour le service selon la distribution des juniors (NJ) et seniors (NS) dans le service et selon le nombre de médecins, juniors (NJh) et seniors (NSh), engagés (dans le rôle de garde). C'est une somme pondérée des coûts des médecins juniors qui participent aux gardes et des médecins seniors selon le nombre de ceux-ci participant au rôle de garde.

Pour illustrer les effets de différentes compositions des services en MACCS, nous avons imaginé des services

(Figure 6) comprenant de 1 à 5 MACCS (NS = 1 à 5) avec des distributions variables du nombre de juniors (NJs) et seniors (NSs) dans le service (NSs et NJs variant réciproquement tel que NSs + NJs = NS), dans deux scénarii extrêmes : A. les 10 MACCS juniors sont seuls engagés dans le rôle de garde tandis que les 10 seniors ne le sont pas ; B. les 20 MACCS juniors et seniors sont engagés dans le rôle de garde.

La figure 7A représente ce coût hebdomadaire pour un service de 5 MACCS en fonction du nombre de seniors et juniors dans le service (abscisse) dans les deux scénarii (lignes pleines ou pointillées). Elle montre curieusement que, dans les services qui ont une proportion moindre de seniors par rapport aux juniors, les coûts pour le service sont moindres dans le scénario « B » où tous les MACCS

seniors de l'hôpital participent au rôle de garde comparé au scénario « A. De manière générale, la formule 8 montre que le coût d'un service dans un scénario où tous les seniors sont enrôlés dans les gardes de l'hôpital est inférieur au coût de ce service si aucun des seniors ne s'engage, à la condition que :

$$\frac{NSs}{NJs} < \frac{NSh}{NJh} * \frac{1}{Q}$$

Où NSs et NSj sont les nombres de MACCS juniors et seniors de ce service, NSh et NJh, les nombres de MACCS juniors et seniors engagés dans le rôle de garde de cet hôpital et Q (coefficient d'ancienneté) est le rapport entre le salaire horaire de base des seniors et celui des juniors.

FIGURE 6. SERVICES AVEC 5 MACCS DANS UN HÔPITAL DE 20 MACCS

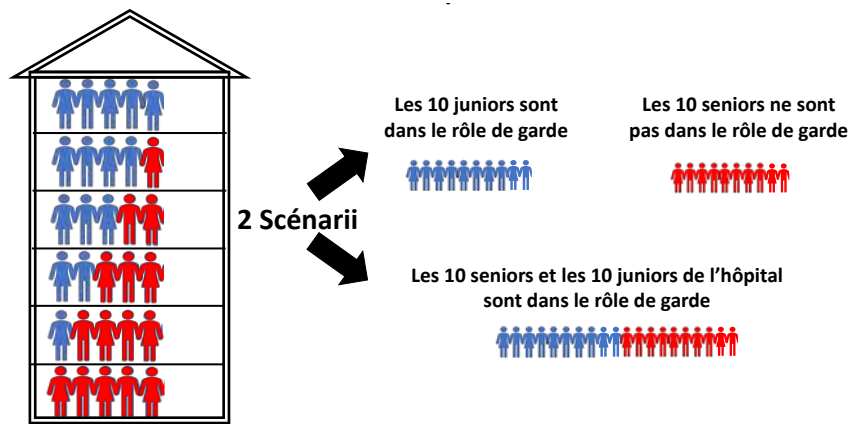
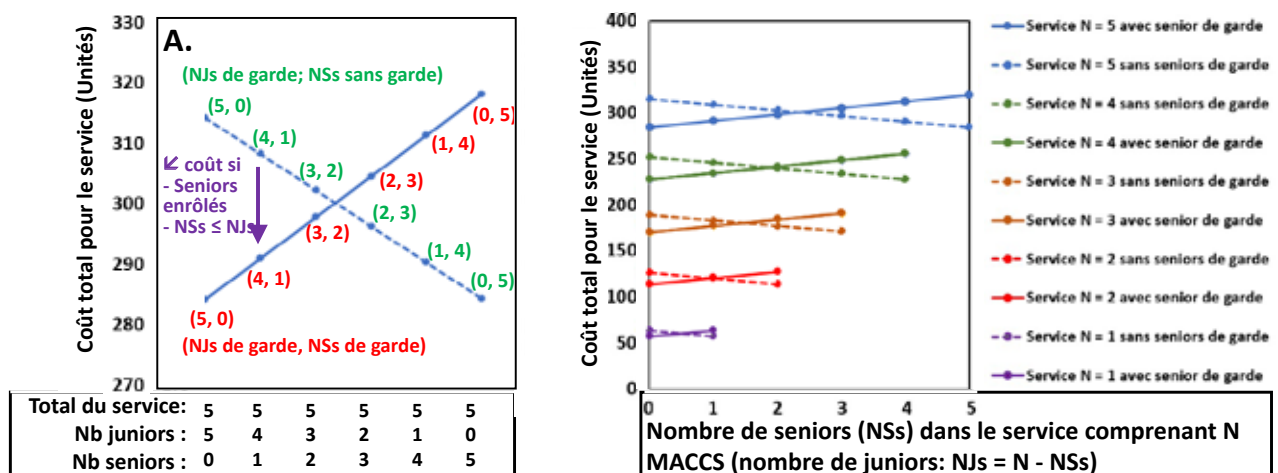


FIGURE 7.



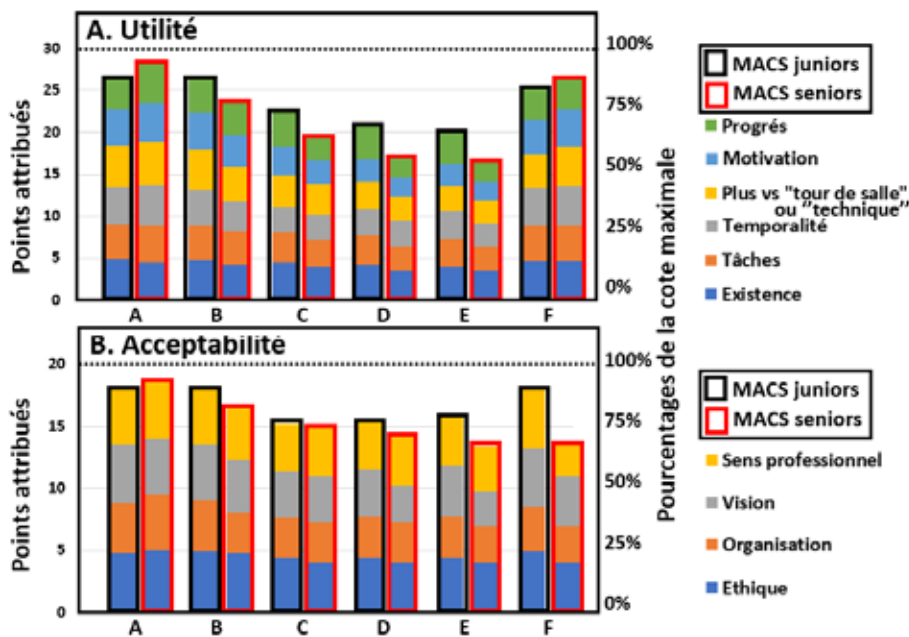
Coût hebdomadaire dans un service en fonction du nombre de seniors (NSs) et juniors (NJs) dans le service selon deux scénarii : 10 médecins juniors sont seuls engagés dans le rôle de garde tandis que les 10 seniors ne le sont pas (lignes pointillées) ; les 20 médecins juniors et seniors sont engagés dans le rôle de garde (lignes pleines). Le panneau A est l'illustration du coût dans un service qui accueille 5 MACCS selon différentes proportions de seniors de 0 à 5 (et réciproquement pour le nombre de juniors de 5 à 0). Le panneau B illustre les mêmes relations dans des services avec des nombres totaux de MACCS variant entre 1 et 5 (avec des proportions variables de seniors et juniors).

QU'EN EST-IL POUR LA FORMATION ?

À l'aide d'un questionnaire (voir page finale de l'article), nous avons évalué le ressenti des assistants face à ce que nous avons appelé les différents épisodes de leur formation : tour de salle, activité en dehors des tours de salle avec le superviseur, nuit de garde la semaine, nuit de garde le week-end et jour de garde du week-end) (Annexe 12). Sur les 18 MACCS (10 juniors et 8 seniors) à qui le questionnaire a été soumis, 14 (8 juniors et 6 seniors) ont répondu.

On voit que le ressenti en termes d'utilité diminue légèrement pour les gardes de nuit (score = 75%) et de week-end (70% pour les nuits et 68% les journées de week-end), par rapport aux périodes de tour de salle avec le superviseur (88%) ou de travail hors de tour de salle (88%) (Figure 8A). En ce qui concerne l'acceptabilité, celle-ci décroît de la même manière (76-79% pour les gardes versus 91% pour le travail de journée de semaine) (Figure 8B). Il y a quelques différences avec les seniors qui ressentent un moindre sentiment d'utilité et d'acceptabilité pour les gardes de nuit et de week-end (entre 55 et 65%) par rapport aux périodes d'apprentissage technique (94%).

FIGURE 8.



Utilité (panneau A) et acceptabilité (Panneau B) pour les différents épisodes chez les MACCS seniors et juniors avec la distribution des moyennes des cotations pour les différents indicateurs. Les épisodes sont : A, tours de salle en semaines (pour juniors) ou apprentissages techniques (pour seniors) avec les superviseurs ; B, activités hors tours de salle/hors techniques ; C, nuits de garde de semaine ; D, nuits de garde les week-ends de garde et F, journées de garde des WE.

NB : pour expliciter l'échelle numérique en y, comme le maximum de point est de 5 (la plus grande satisfaction) et le minimum est de 1 (la plus faible satisfaction) pour chaque indicateur, et qu'il y a 6 indicateurs pour l'utilité et 4 pour l'acceptabilité, le maximum de points pour ces deux paramètres est de 30 et de 20 respectivement, tandis que le minimum est de 6 et de 4. A gauche, cette échelle est exprimée en pourcentage du maximum de points (30 ou 20).

CALCUL D'UN COÛT/BÉNÉFICE

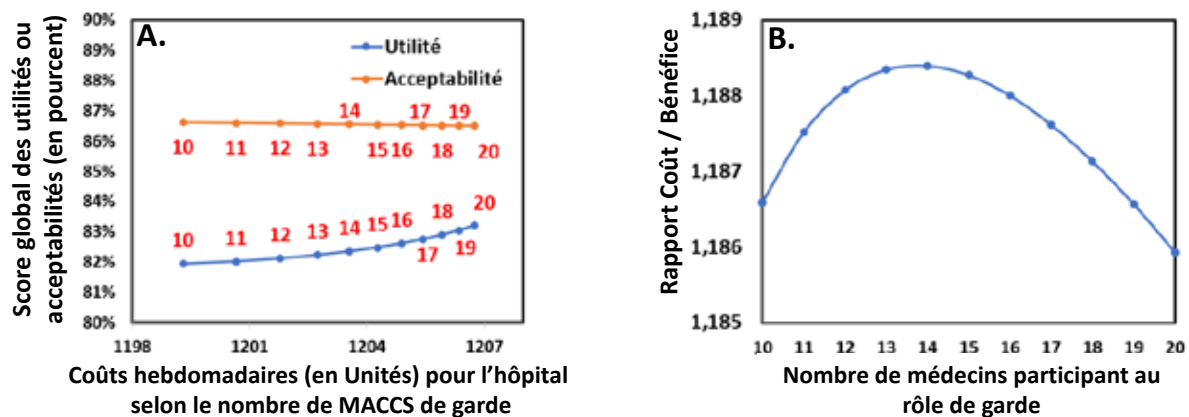
Pour estimer les variations des bénéfices et coûts, a été prise comme référence, la situation du moindre coût pour un maximum de bénéfices, qui serait la situation où les 20 MACCS participent à l'ensemble des gardes, avec, pour le bénéfice, un score de 100% d'utilité et d'acceptabilité quel que soit l'épisode et pour le coût, le salaire horaire de base (soit 1 unité pour les juniors et 1,12 pour les seniors). Dans une telle situation, le nombre total d'heures pour les 20

MACCS est égal à la somme des heures de travail hebdomadaire (soit 48h x 20), des heures supplémentaires (2 heures 30 minutes x 20), des heures de gardes (124 heures 30 minutes pour tous), moins les heures de récupération (48 heures), soit 1086 heures 30 minutes de temps travail avec un bénéfice total pour les 20 MACCS de 1086,5 unités et un coût total pour l'hôpital de 1151,7 unités (en répartissant 50% du temps pour les juniors et 50% pour les seniors, soit $[1 + 1,12] \times 1086,5/2$).

Le « bénéfice » hebdomadaire pour tous les MACCS en termes d'utilité et d'acceptabilité dans les différents scénarii a été calculé en sommant ces valeurs d'utilité et d'acceptabilité de chaque épisode, pondérées selon le temps investi dans ces épisodes (voir tableau 1, pour le temps des tours de salle ou des apprentissages techniques, on a considéré 25% du temps de base), puis rapporté en pourcent par rapport à cette situation idéale (soit 1086,5 unités). La figure 9A montre la relation de ce bénéfice pour tous les MACCS par rapport au coût pour l'hôpital, selon le nombre de MACCS qui participent au rôle de garde (en rouge sur la figure). Il n'y a pas de réduction significative de l'utilité globale (passant de 81,3% à 83,2%) ou de l'acceptabilité globale (passant de 86,6% à 86,5%) quand la situation où seuls les juniors sont de garde est comparée à la situation où tous les MACCS sont de gardes (les 10 seniors comme les 10 juniors). Simultanément, comme indiqué précédemment (figure 5B), le coût hebdomadaire pour l'hôpital n'augmente que de 0,6% (de 1199 à 1207 unités).

Pour calculer un rapport coût/bénéfice de chaque scénario, on divise le bénéfice de tous les MACCS pour une semaine (on regroupe les utilités et acceptabilités par une moyenne des deux) rapporté en pourcent du bénéfice de la situation « idéale » (soit 1086,5 unités), par le coût pour l'hôpital rapporté aussi en pourcent du coût de la situation « idéale » (soit 1151,7 unités). Le rapport coût/ bénéfice est ainsi égal à « 1 » dans la situation idéale où tous les MACCS participent, estiment un pourcentage de bénéfice de 100% pour tous les épisodes et sont payés sur base de leur salaire horaire quel que soit le moment de la semaine. La Figure 9B montre que les rapports coût-bénéfice (entre 1,187 et 1,188) ne sont pas très éloignés de la valeur (=1) de la situation idéale et que l'augmentation du nombre de seniors impliqués dans le rôle de garde ne s'accompagne pas d'une augmentation significative du rapport coût-bénéfice.

FIGURE 9.



Coûts et bénéfices en termes d'utilité et d'acceptabilité en fonction du nombre de seniors et juniors (les nombres en rouge dans le graphe du panneau A et les nombres en abscisse dans le panneau B) participant au rôle de garde dans l'hôpital. Panneau A. Relation entre le coût et la quantification de l'utilité et de l'acceptabilité. Panneau B. Relation entre le rapport coût/bénéfice (en termes d'utilité et d'acceptabilité) et le nombre de médecins participants aux gardes. Pour plus de détails sur les ordonnées, voir le texte correspondant.

CONCLUSIONS

Partant de notre controverse qui illustre une réalité rencontrée dans de nombreux hôpitaux, en ce qui concerne le recrutement des seniors dans les rôles de garde, nous sommes arrivés à la formulation de certaines équations générales et surtout à la résolution de ces équations pour trouver les situations idéales. Ce qui est intéressant est le fait que certaines de ces solutions apparaissent assez paradoxales, en tout cas à rebours de l'intuition que l'on pouvait émettre *a priori*.

Les réponses aux questions de notre controverse à propos des conséquences de l'implication des 10 seniors dans le rôle de garde sont les suivantes.

1/ COMMENT CELA VA-T-IL IMPACTER LE TEMPS DE TRAVAIL DE CHACUN ET LEUR ABSENCE (LEUR RÉCUPÉRATION) ?

Cette première question était, somme toute, facile à répondre intuitivement. Quand 20 médecins (incluant les 10 seniors) font les gardes plutôt que les seuls 10 juniors, le temps de travail, la proportion des heures passées en garde (nuits et week-ends), et la proportion d'heures de récupération à la suite des gardes se réduisent. Cela n'a rien de surprenant, bien entendu. Nous avons toutefois pu mettre en équation les estimations du nombre minimum de médecins à mobiliser pour pouvoir réaliser un service de garde sans transgresser la législation en matière d'heures de travail, ainsi que celles des temps de récupérations à proposer (certaines journées de la semaine) pour réduire le temps de travail (toujours pour respecter la législation) malgré les heures de garde.

2/ QUEL SERVICE SERAIT LE PLUS FAVORISÉ, CELUI DONT LA PROPORTION D'AINÉS EST PLUS ÉLEVÉE OU MOINS ÉLEVÉE ?

Cette deuxième question est *a priori* plus complexe. Au cours de l'évolution de notre hôpital, il y a eu des divergences d'opinion sur la question d'impliquer les seniors, l'argument de certains chefs de service était souvent la crainte que cela augmenterait le coût de façon très importante. Mais, l'analyse plus fine permet de montrer qu'en réalité, c'est même parfois le contraire. Ainsi, les équations au départ d'apparence très complexe se simplifient, avec cette observation, comme on le voit dans les différents scénarios des coûts pour les services : plus les seniors sont impliqués, moins cela coûtera pour les services impliqués, à la condition que la proportion des seniors soit inférieure ou égale à celle des juniors (ce qui, d'ailleurs, est généralement le cas).

3/ VA-T-IL EN COÛTER PLUS À L'INSTITUTION SI LES 10 AINÉS Y PARTICIPENT ?

Paradoxalement, le coût que représentent les MACCS pour un hôpital ne semble pas très différent que ces seniors soient impliqués ou pas dans le rôle de garde. Le surplus de coût (calculé à 0,6%) est même très largement inférieur au gradient de salaire (on a considéré la moyenne de 12% dans notre évaluation) des seniors par rapport aux juniors. Ceci s'explique du fait que les gardes sont maintenant mieux réparties et que le nombre d'heures de garde diminue pour tout le monde. Au-delà de ces aspects économiques, il y a bien sûr le bien-être des juniors, et aussi le gain de temps pour leurs formations. Ce qui appelle la question suivante.

4/ QU'EN EST-IL DU RESENTI GLOBAL DES ASSISTANTS EN CE QUI CONCERNE LEUR IMPLICATION DANS LE RÔLE DE GARDE ?

On voit que le ressenti d'utilité et d'acceptabilité n'était que légèrement moins favorable pour les périodes de garde par rapport aux périodes des tours de salle (pour les juniors) et d'apprentissages techniques (pour les seniors) avec le superviseur. Le sentiment qu'il y a moins de formation pendant les heures de garde et surtout les heures de week-ends est toutefois plus important pour les seniors, sans doute en raison du fait qu'ils sont confrontés à des situations médicales qui n'ont rien à voir avec ce qu'ils aspirent à rencontrer dans leur future spécialité. Il est vrai aussi que la participation aux gardes est importante pour se former à l'aigu dans les premières années de formation mais les situations qu'on y rencontre sont en général assez répétitives et de ce fait peuvent se révéler moins formatrices après plusieurs années de formation. Il est probable que le sentiment d'utilité est aussi faussement biaisé par le sentiment de pénibilité des gardes qui s'accroît avec les années de formation en vertu de l'accumulation et/ou des contextes de responsabilité familiale ou autres qui se développent avec l'âge.

Du fait d'un ressenti de moindre utilité et acceptabilité chez les seniors pour les gardes, on aurait pu s'attendre à une réduction du bénéfice global (en termes de formation) lorsque augmente le nombre de seniors impliqués dans le rôle de garde. Toutefois comme le montrent nos résultats (figure 9), cette décroissance est extrêmement faible. Cette décroissance est en effet amortie par le fait que, comme le temps de travail de jour augmente en moyenne pour tous (moins de temps de récupération), cela permet de maximaliser les heures ressenties comme les plus formatrices. Pour arriver à une telle conclusion,

nous avons globalisé le ressenti d'acquisition des compétences (utilité) et de sens (acceptabilité) pour l'ensemble des MACCS, nous plaçant ainsi dans une perspective plutôt utilitariste, c'est-à-dire qui maximise le bien-être collectif. Le rapport coût/bénéfice calculé comme le coût financier pour l'hôpital par rapport au bénéfice en termes de formation n'augmente qu'à peine lorsque le nombre de participants aux gardes (avec les seniors) augmente. Dans l'ensemble, on voit donc qu'impliquer les seniors a peu d'impact économique pour l'hôpital et peu d'impact sur le ressenti des assistants en matière de formation, tandis qu'il permet de réduire considérablement la pénibilité et également le sentiment d'injustice qui peut s'instaurer entre les MACCS.

Certes, le problème ne se résume pas à un simple problème de mathématiques. À tout cela, il faut en effet aussi ajouter qu'il y a un gain prophylactique en termes de réduction de la fatigue, de stress et de charge mentale. Bien sûr, on peut opposer le fait (individuel cette fois) que l'implication des seniors contribuera à un moindre gain financier des juniors (puisque'ils travailleront moins), mais ces derniers auront plus de temps libre et donc un plus grand confort de vie, ce qui est important également pour la profession, comme le rappelle l'article 10 de la nouvelle version du code de déontologie publié le 3 mai 2018 (4) : « Le médecin est attentif à sa propre santé. Le médecin s'efforce de maintenir un équilibre entre ses activités professionnelles et sa vie privée ». Dans les commentaires de cet article du code, on lit aussi : « Il paraît évident que la bonne santé et le sain équilibre de vie des prestataires de soins contribuent à la qualité des soins. À l'inverse, un médecin fatigué, surmené, voire épuisé, n'est pas dans les conditions idéales pour accueillir ses patients avec empathie et patience ». Rappelons que le métier n'est pas non plus épargné par les vagues récentes de « burn-out » (5). Enfin, il y a aussi les aspects légaux qui sont en jeu, puisque, on l'a vu, il existe un nombre minimal de participants en deçà duquel, il est très difficile de ne pas dépasser les critères légaux introduits par la loi sur le temps du travail.

L'avenir nous dirige vers une réduction du nombre de MACCS et donc une implication plus grande des médecins résidents au rôle de garde. Dans l'état actuel des choses, on se rend compte que nous sommes peu préparés à cette situation. Ainsi la loi du 12 décembre 2010 fixe la durée du travail des MACCS (et des étudiants stagiaires), mais aussi et seulement des médecins exerçant dans le cadre d'un contrat de travail ou sous régime statutaire. Pour les médecins pratiquant comme indépendants, le conseil national n'a pas fixé de règles, considérant que cette question relève de la responsabilité individuelle. Mais il est entendu que même chez ceux-ci, l'organisation du temps de travail doit satisfaire aux exigences de qualité des soins du patient et de bien-être du médecin

lui-même. La situation future de l'implication de résidents sera compliquée, on peut s'y attendre, par de multiples facteurs professionnels, comme l'expérience et la spécificité (notamment technique) mais aussi personnelle, comme l'âge qui diffère entre les plus jeunes dans la trentaine et les plus vieux dans la soixantaine. L'âge en particulier est un bon exemple de ces facteurs qui peuvent avoir un impact sur la capacité à surmonter l'épreuve d'une garde de nuit (et ses conséquences sur la journée suivante) et les impacts au niveau financier. Une personne plus âgée est plus vulnérable aux perturbations du rythme du sommeil, surtout après 50 ans. Les autres facteurs liés à l'âge compliquant l'organisation des gardes sont l'état de santé, les gradients d'honoraire qui existent aussi parfois entre certaines tranches d'âges et les responsabilités extra-professionnelles (famille, enfants, vieux parents). Ainsi pour des médecins permanents, l'organisation de la distribution des gardes devra intégrer non seulement l'aspect économique (coût pour l'hôpital mais aussi perte de travail pour les journées de récupération quand il y en a), mais aussi certains de ces autres aspects, de quoi compliquer les équations telles que nous les avons présentées.

Il y a bien sûr quelques limitations à cette étude non seulement en ce qui concerne les coûts mais en ce qui concerne les ressentis concernant les épisodes de stage. Les coefficients de pénibilité des différents épisodes de stage ont notamment été modifiés entre-temps le 1^{er} avril 2024 (dans le sens d'une augmentation). Ainsi même si nous avons réalisé tous les calculs de coûts en unité standard (une unité étant le salaire horaire de base d'un MACCS junior), les différences associées aux gardes vont s'accroître. En ce qui concerne le ressenti notamment des gardes durant les stages, une enquête du Réseau Santé-Louvain avait établi une moyenne de 5,2 sur 10, ce qui est beaucoup plus bas que ce que notre questionnaire a mis en évidence. Nos résultats un peu meilleurs sont peut-être le fait d'une population plus spécifique (un seul service, la médecine interne, dans un seul hôpital), de sa réalisation par le maître de stage sur « sa » cohorte d'assistants (ce qui peut faire craindre une moindre anonymisation, même si les réponses étaient données de manière anonyme), d'un taux de participation plus élevé (donc, moins de biais de sélection des avis les plus critiques), d'un questionnaire abordant le ressenti de manière plus nuancée (avec de nombreux indicateurs, même si leur compilation en une moyenne, peut prêter à discussion).

En conclusion, les gardes dans un hôpital constituent un défi et le présent article a permis de mettre en lumière certains paradoxes contre-intuitifs sur les croyances habituellement véhiculées concernant certains aspects de la distribution dans le rôle de garde, notamment

les conséquences économiques et sur la formation des MACCS seniors. Bien que les développements mathématiques se soient limités seulement aux candidats spécialistes, on pourrait extrapoler ces équations à un modèle de rôle de garde impliquant des médecins permanents dans un hôpital ou à celui de médecins généralistes dans un ville, en y intégrant d'autres aspects humains et de qualité de vie.

REMERCIEMENTS

À tous les médecins candidats spécialistes (MACCS) passés, présents et futurs qui ont assumé courageusement les surveillances des services hospitaliers et les gardes. Même s'il s'est installé une certaine humanisation du temps de travail au cours de ces toutes ces années, grâce aux législations successives, à l'effort des autorités universitaires et à la compréhension de certains maîtres de stage, cela reste un travail d'exception dans notre société.

À Monsieur Philippe Rouard, coordinateur du réseau Santé-Louvain auprès de la faculté de médecine de l'UCLouvain, pour ses explications toujours claires pour l'évolution des

lois, pour l'organisation des formations des maîtres de stage et ses commentaires sur ce travail qui ont enrichi encore la discussion, aux professeurs Françoise Smets (doyenne des facultés de médecine) et Cédric Hermans (président de la commission des masters de spécialisation, président du réseau Santé-Louvain et rédacteur en chef de la revue Louvain Médical) pour leur bienveillance vis-à-vis des étudiants de médecine et en particulier des assistants candidats spécialistes et leur attitude inspirante pour les maîtres de stage de ces MACCS, et à leurs collaboratrices, mesdames Anne-Marie Teirlynck, Anne Lepage et Isabelle Istasse.

Au docteur Catherine Winant et Christophe Ravoet, directrice et directeur médicaux, à madame Joëlle De Grox, directrice des ressources humaines, et à leurs collaboratrices/collaborateur, mesdames Rosalba Mantione, Rose-Marie Militello, Stéphanie Malburny et Giuseppe Andoloro pour leur aide dans la gestion des temps de travail des MACCS de l'hôpital de Jolimont.

À Madame Nathalie RUSSO et Justine Descamps pour la relecture du document.

QUESTIONNAIRE PROPOSÉ POUR ÉVALUER L'UTILITÉ ET L'ACCEPTABILITÉ DES STAGES DANS LE PROCESSUS DE FORMATION EN MÉDECINE INTERNE

Une période de stage se divise en une succession d'«épisodes». Il a été choisi de nommer «épisodes», les temps de votre journée selon les personnes avec lesquelles vous interagissez.

- A. **Tours de salle (pour les juniors) en semaine ou apprentissages techniques** (pour les seniors : consultations, techniques de gastroscopie, pacemaker, fibroscopie ...) réalisés avec le superviseur (ce sera la période de référence).
- B. Activités **hors tours de salle ou apprentissages techniques** (établissement du dossier et visite journalière avec le patient, dialogue avec la famille ou le médecin traitant, communication avec les infirmière.s et/ou des autres médecins de votre service ou de l'hôpital

... (beaucoup d'interactions différentes regroupées ici pour ne pas alourdir le questionnaire)).

- C. Activité durant les nuits de garde de semaine (interaction avec infirmière.s de garde de nuits, d'autres services, en l'absence d'une activité courante dans l'hôpital).
- D. Activités durant les nuits de garde de week-end.
- E. Activités durant la journée de garde des WE.
- F. Activités scientifiques, conférences et journal club et organisés par le service ou l'hôpital.

L'utilité est analysée en examinant six indicateurs. Mettre une note de 1 à 5 (1 = pas de pertinence ou pas de constats, 2, 3, 4 et 5 = pertinence ou constat faible, moyen, important ou maximal).

L'acceptabilité est analysée en examinant 4 indicateurs. Mettre une note de 1 à 5 (1 = pas de compatibilité, 2, 3, 4 et 5 = compatibilité faible, moyenne, importante ou maximale).

Utilité	A	B	C	D	E	F
1. Pertinence de cet épisode pour l'objectif général de formation						
2. Pertinence des tâches réalisées.						
3. Pertinence de la temporalité (durée et rythme) : trop long, trop fréquent par rapport à l'objectif de formation ?						
4. Pertinence de cet épisode pour apporter un plus par rapport à l'épisode « référence » avec le superviseur						
5. Constat de motivation/intérêt à « vivre » cet épisode						
6. Constat de progrès dans le vécu et l'intérêt pour la formation. Avez-vous progressé dans votre manière de vivre cet épisode ?						
Acceptabilité	A	B	C	D	E	F
1. Compatibilité avec l' éthique et les valeurs du médecin						
2. Compatibilité avec l'organisation du service (synchronisation avec le travail d'autres collaborateurs, infirmières, médecins, ...)						
3. Compatibilité avec votre vision de ce qu'est une formation						
4. Compatibilité avec votre développement d'un sens professionnel pour votre métier de médecin . Autrement dit, est-ce que cette période a changé votre manière de voir l'hôpital, le travail en équipe, la médecine en général ? Percevez-vous que cet épisode vous fait avancer dans votre intérêt pour la profession ? Vous sentez-vous reconnus ou valorisés quand vous réalisez cet épisode ?						

RÉFÉRENCES

1. Directive 2003/88/EC of the European Parliament and of the Council of 4 November 2003 concerning certain aspects of the organisation of working time, Official Journal L 299, 18/11/2003 P. 0009 – 0019. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TX-T/?uri=celex:32003L0088>
2. Arrêté royal rendant obligatoire la convention collective du 19 mai 2021, conclue au sein de la Commission paritaire nationale médecins-hôpitaux, sur les conditions minimales qui doivent figurer dans les conventions de formation conclues avec les médecins spécialistes en formation. service public federal sante publique, sécurité de la chaine alimentaire et environnement. Numac 2021021605, publié le 28/07/2021, promu le 19/07/2021. Moniteur Belge. https://etaamb.openjustice.be/fr/arrete-royal-du-19-juillet-2021_n2021021605.html
3. Renaud Juliette. Évaluer l'utilisabilité, l'utilité et l'acceptabilité d'un outil didactique au cours du processus de conception continuée dans l'usage. *Éducation et didactique* 2020 [En ligne]; 14-20. Mis en ligne le 04 janvier 2022 (consulté le 06 mars 2024). URL : <http://journals.openedition.org/education-didactique/6756> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/educationdidactique.6756>
4. Conseil de l'Ordre des Médecins. Code de déontologie médical. 3 mai 2018. (consulté le 22 janvier 2024). URL : <https://ordomedic.be/fr/code-2018>
5. Descamps Olivier S. Cure et Care. Entre morale d'un engagement et éthique d'un sentiment. *Ethica Clinica*. 2022;106; 63-81.

AFFILIATIONS

1. Maître des stages et interniste, service de médecine interne et endocrinologie-diabétologie de l'hôpital de Jolimont, Centres Hospitaliers Universitaires HELORA, site La Louvière, 159, rue Ferrer, 7100, Haine Saint-Paul.
2. Médecins assistants candidats cliniciens spécialistes (MACCS) de médecine interne, département de médecine interne de l'hôpital de Jolimont*.
3. Médecin assistant candidat clinicien spécialiste (MACCS) en médecine d'urgence, service des urgences de l'hôpital de Jolimont
4. Délégation des médecins francophones en formation (DeMeFF, www.ladelegation.be), Grez-Doiceau, Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr Olivier Descamps
Centres Hospitaliers Universitaires HELORA, site La Louvière
Département de médecine interne
Rue Ferrer 159
B-7100, Haine Saint-Paul
olivier.descamps@helora.be

ANNEXES

Garde hospitalière : la solidarité est souvent payante !

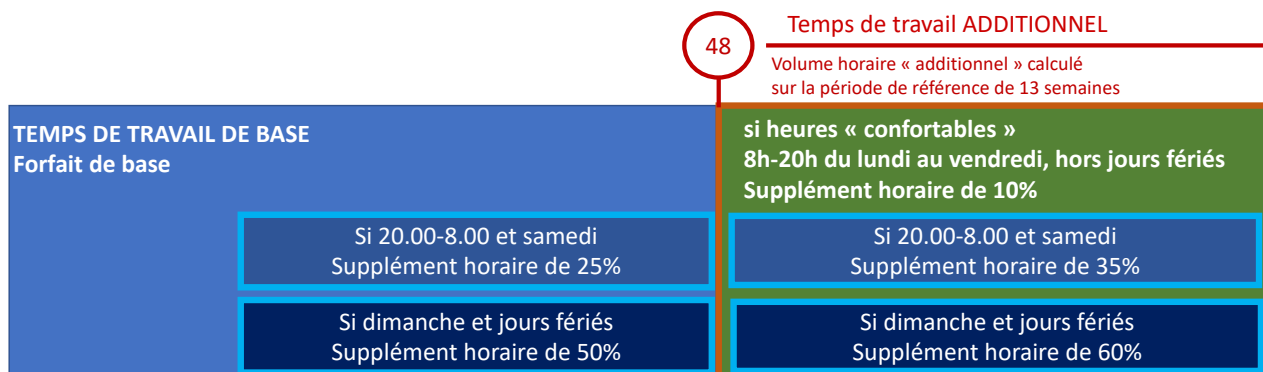
Olivier S Descamps¹, Marie Boland², Alexandre Niset^{3,4}, Annaelle Doyen², Simon De Vetter², Nora El Khawand², Julie Harmant, Inès Thiebaut², Sarah Will², Rayane Laghmiche², Hugo Pierret², Victor Simon²

1. CONDITIONS DE TRAVAIL ET DE RÉMUNÉRATION DES MÉDECINS MACCS ÉTABLIES LE 19 MAI 2021 (MODIFIÉE LE 8 JANVIER 2024) EN CONVENTION COLLECTIVE PAR LA COMMISSION PARITAIRE NATIONALE MÉDECINS-HÔPITAUX

En bref, **la durée du travail** admise comme base est de 48 h, avec la possibilité d'une extension à 60 h (lorsque le candidat spécialiste signe ce qu'on appelle « opting-out »). Cette durée du travail est estimée sur une durée de référence (qui est de 13 semaines dans la convention du 19 mai 2021). La règle, que nous pouvons considérer comme valable également dans notre question plus générale, qui est d'estimer le coût humain, est que le travail ne peut pas dépasser 60 h par semaine en moyenne calculée sur 13 semaines. En cas de garde la nuit, il est admis une récupération la journée suivante, ce qui est nécessaire pour les gardes des nuits du lundi au vendredi ainsi que la garde de nuit du dimanche, mais, en principe, pas celles du vendredi et du samedi puisque le lendemain n'est pas un jour de travail.

Le coût horaire est variable selon que le médecin travaille en journée de semaine, en nuit de semaine ou le week-end (jour ou nuit) (Figure A1). La loi définit toutefois deux notions qui modifient les rémunérations horaires : 1) les heures de « **travail additionnel** » définies comme toutes heures supplémentaires au-delà de la moyenne de 48 heures sur une période de 13 semaines ; 2) les heures « **confortables** » de travail qui sont les heures du lundi au vendredi entre 8h et 20h, tandis que les autres heures de semaines, les week-ends et jours fériés sont considérées comme heures « **inconfortables** » (Figure 1.A.). Il s'ensuit des variations des rémunérations horaires selon les situations. Ainsi par exemple, le travail de nuit du lundi au vendredi (entre 20h et 8h) ainsi que de la journée (et nuit) du samedi est majoré de 25% (soit donc un coefficient de rémunération « C » de 1,25 si on prend comme référence « C = 1 » pour une heure de base), tandis que le travail de la journée (et nuit) du dimanche est majoré de 50% (soit un coefficient = 1,5). Depuis le 1^{er} janvier 2024, les coefficients de rémunération de ces heures de week-end sont encore augmentés de 10% si ces heures font partie du temps additionnel (si on dépasse de la moyenne de 48 h par semaine sur la durée de référence de 13 semaines) (Figure A1).

FIGURE A1.



Rémunération du travail selon l'accord CNPMH à partir du 1 janvier 2024. Cette figure a été adaptée d'une diapositive aimablement prêtée par monsieur Philippe Rouard (Coordinateur du Réseau Santé-Louvain auprès de la faculté de médecine de l'UCL).

2. NOTRE MODÈLE D'HÔPITAL, DE TEMPS DE TRAVAIL ET DE RÉMUNÉRATION

Le modèle décrit dans notre étude est un hôpital où travaillent 20 MACCS dont 10 sont des juniors et 10 des seniors. Nous prendrons pour référence un scénario théorique basé sur le point de l'accord en CPNMH de décembre 2023 (entré en vigueur le 1^{er} avril 2024) au sujet de l'augmentation des sursalaires liés aux tranches horaires inconfortables ; le scénario ne prend pas en compte le cumul possible avec le sursalaire lié au temps de travail additionnel (+10%).

Le modèle d'horaire est décrit dans l'article (Figure 2) avec des heures de travail la semaine qui sont maximisées à 48h, soit un travail de 9h36 par jour (de 8h00 à 17h36) du lundi au vendredi. À noter que la précision « 17h36 » plutôt que « 17h00 » résulte simplement de la division par 5 (5 jours de semaine) de 48H. Il est évident que d'autres possibilités qu'un horaire de 8h à 17h36 existent (par exemple de 8H30 à 18h, 4 jours de la semaine et de 8h à 18h, le jour restant).

Dans ce cas maximaliste (mais réaliste) de 48h, toute heure supplémentaire pendant les heures dites « confortables »

(c'est à dire de 8h à 20h du lundi au vendredi) sont des heures de travail additionnel. Ainsi, la rémunération de ces heures supplémentaires sera majorée de 10% (soit par un coefficient de rémunération « C_{Su} » de 1,1) (Tableau 1). De même, les coefficients pour les heures de travail pendant les gardes de nuit (C_1 à C_7) et de week-end (C_8 à C_{13}) qui font partie aussi des heures de travail additionnel, sont majorés de 10% ; on a ainsi par exemple, $C_1 = 1,1$, $C_2 = 1,35$, $C_8 = 1,35$ et $C_{11} = 1,60$ (Tableau A1 dans annexe 2).

Il y a bien sûr d'autres subtilités à prendre en compte. Ainsi, par exemple, les heures après minuit et jusqu'à 8 h de la garde du samedi et du dimanche sont facturées respectivement comme des heures du dimanche ($C_9 = C_{10} = 1,6$ plutôt que 1,35) et du lundi ($C_{12} = 1,35$ plutôt que 1,60).

Ce coût horaire va enfin dépendre des variations de rémunération selon l'année de spécialisation (Tableau A1). Pour simplifier, nous ne nous ne considérons ici qu'un seul coefficient « d'ancienneté » (Q) qui est calculé comme le rapport entre la moyenne pour les 3 dernières années et la moyenne pour les 3 premières années des juniors : $Q = 1,12$ (Tableau A1).

TABLEAU A1.

	Salaire		Moyennes par 3 années		Coefficient (Q)
	Mensuel	Horaire	Mensuel	Horaire	
1 ^{ère} année	3111,92	14,96	3220,3	15,48	1,00
2 ^{ème} année	3211,92	15,44			
3 ^{ème} année	3336,92	16,04			
4 ^{ème} année	3461,92	16,64	3611,9	17,37	1,12
5 ^{ème} année	3611,92	17,37			
6 ^{ème} année	3761,92	18,09			

Rémunérations mensuelles et horaires de base en 2021 selon l'année de spécialisation (les salaires ont été indexés depuis lors mais les proportions restent identiques). Les coefficients sont calculés en référence à la moyenne des 3 premières années.

3. FORMULE 1. NOMBRE D'HEURES EFFECTIVES DES MÉDECINS DANS UN SERVICE

Pour une durée donnée (ici pour une semaine, mais il s'agira d'une moyenne calculée par exemple sur les 13 semaines de référence comme indiqué par la loi), la somme d'heures de travail d'un médecin (T) par semaine est représenté par les équations de forme générale suivante :

$$T = Ba + Su - \left(\frac{\sum Ri}{NG}\right) + \left(\frac{\sum Gi}{NG}\right) \quad (1)$$

$$T = Ba + Su + \left(\frac{\sum Gi - \sum Ri}{NG}\right) \quad (1')$$

où « Ba » et « Su » = les temps de base et heures supplémentaires, « NG » = le nombre de médecins participant au rôle de garde, « G » = les différentes

gardes avec des indices « i » qui réfèrent aux différentes périodes des gardes G du tableau 1 et figure 2) et « R » = les différentes récupérations.

Textuellement dit, « le temps total de travail = temps de travail de base + temps supplémentaire - (temps moyen de récupération post garde par MACCS) + (temps moyen de garde par MACCS).

Comme, Ba, Su, $\sum G_i$ et $\sum R_i$ sont des constantes fixées par le modèle d'horaire hebdomadaire préétabli, l'équation est de la forme « $Y = A + B/X$ » (1") (avec $A = Ba + Su$; $B = \sum G_i + \sum R_i$ et $X = NG$), soit donc une fonction inverse, qui, graphiquement a l'allure d'une courbe hyperbolique avec comme asymptote « $y = A = Ba + Su$ ». Autrement dit, plus le nombre (N) de MACCS participant au rôle de garde augmente, plus le temps de travail tend vers la valeur $[Ba + Su]$.

4. FORMULE 2. CALCUL DU NOMBRE MINIMUM DE MÉDECINS MACCS QUI DOIVENT PARTICIPER AU RÔLE DE GARDE POUR LIMITER LE TEMPS DE TRAVAIL

À partir de la formule 1, on déduit :

$$NG = \frac{\Sigma G_i - \Sigma R_i}{T - (Ba + Su)}$$

Soit dans notre modèle :

$$NG = \frac{124 - 48}{T - (48 + 2,5)} = \frac{76}{T - 50,5}$$

5. FORMULE 3. CALCUL DU TEMPS DE RÉCUPÉRATIONS (REC) QUE L'ON POURRAIT PROPOSER CERTAINES JOURNÉES AFIN DE RÉDUIRE LE TEMPS DE TRAVAIL MALGRÉ LES GARDES

À partir de la formule 1, on a :

$$NG = \frac{124 - 48}{T - (48 + 2,5 - Rec)} = \frac{76}{T - 50,5 + Rec}$$

$$Rec = \frac{76}{NG} + 50,5 - T$$

On voit ainsi que pour arriver à 48H maximum par semaine, avec 10 ou 20 médecins de garde, il faudrait donner 10h06 ou 6h18 heures de récupération en moyenne à chaque médecin et pour chaque semaine.

6. FORMULE 4. COÛT HEBDOMADAIRE PAR MÉDECIN ENGAGÉ DANS LE RÔLE DE GARDE D'UN HÔPITAL

Dans notre modèle, en utilisant les nombres d'heures de chaque période et les coefficients correspondants décrits dans le tableau 1 (avec comme référence, le coefficient « 1 » pour les heures de base), on peut calculer le coût par médecin « $M_{si,NG}$ » (M si NG), exprimé en « unités » (avec 1 unité = le salaire horaire d'une heure de temps de base, soit = 15,48 € heure en moyenne pour un junior) des médecins MACCS impliqués dans le rôle de garde en fonction du nombre (NG) de médecins MACCS participant au rôle de garde.

$$M_{si,NG} = (Ba * 1 + Su * 1,1) + \Sigma \frac{G_i}{NG} * C_i - \Sigma \frac{Rec}{NG} * 1$$

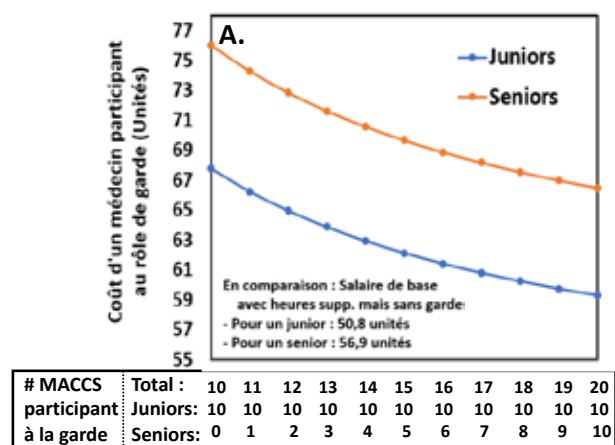
Comme, Ba, Su, $\Sigma G_i * C_i$ sont des constantes fixées par le modèle d'horaire hebdomadaire préétabli, l'équation peut prendre la forme (formule 4 simplifiée).

$$M_{si,NG} = T + \frac{U}{X}$$

avec $T = Ba * 1 + Su * 1,1$; $U = \Sigma(G_i * C_i - Rec)$ et $X = NG$

Cette équation est aussi de la forme « $Y = T + U/X$ » (figure A2), soit donc une fonction inverse, qui, graphiquement à l'allure d'une courbe hyperbolique avec comme asymptote « $y = T = Ba * 1 + Su * 1,1$ ».

FIGURE A2.



7. FORMULE 5. COÛT HEBDOMADAIRE POUR L'ENSEMBLE DES MÉDECINS ENGAGÉS (OU NON) DANS LE RÔLE DE GARDE D'UN HÔPITAL

On prendra dans les deux scénarii extrêmes : l'un où les 20 médecins juniors et seniors sont engagés dans le rôle de garde ; l'autre où les 10 MACCS juniors seuls sont engagés dans le rôle de garde tandis que les 10 seniors ne le sont pas.

Pour l'ensemble des médecins, si tous les MACCS participent au rôle de garde, le coût total pour l'hôpital est alors égal à (Formule 5):

$$\text{Coût Total} = NSh * MS_{si,NJh+NSh} + NJh * MJ_{si,NJh+NSh}$$

Où « NSh » = nombre de seniors dans l'hôpital et tous engagés dans le rôle de garde et « NJh » = nombre de juniors engagés dans le rôle de garde.

Quand seuls les MACCS juniors participent au rôle de garde (NSh=0), le coût total pour l'hôpital est égal à :

$$\text{Coût Total} = NSh * MS_{si,NSh=0} + NJh * MJ_{si,NJh=10}$$

8. FORMULE 6. COÛT SUPPLÉMENTAIRE POUR L'HÔPITAL GÉNÉRÉ PAR L'IMPLICATION DES ASSISTANTS SENIORS EN PLUS DES ASSISTANTS JUNIORS

Dans notre hôpital modèle comprenant 20 médecins (10 juniors et 10 seniors), à partir des coûts précédemment estimés de chaque médecin, on peut calculer quel sera le coût pour l'hôpital selon le nombre de médecins qui participent au rôle de garde, en prenant comme base de 10 juniors qui font toujours les gardes, tandis que le nombre de seniors participant aux gardes augmente 1 à 10 (Figure 6).

La différence entre les coûts (coût supplémentaire) générés par l'implication des assistants seniors en plus des assistants juniors peut être calculée par la différence suivante :

$$\text{Coût supp.} = NSh * MS_{Si.NJh+NSh} + NJh * MJ_{Si.NJh+NSh} - NSh * MS_{Si.NSh=0} - NJh * MJ_{Si.NJh=10}$$

En reprenant la formule 4 simplifiée :

$$M_{Si.NG} = T + \frac{U}{NG} \text{ avec } T = Ba * 1 + Su * 1,1 ; U = U = \Sigma(Gi * Ci - Rec)$$

En posant le coût supplémentaire en « unités » (nous n'avons pas à nous préoccuper des coûts horaires en euros, et pourrions multiplier par après selon la valeur de cette unité), et en utilisant le rapport (Q ou coefficient d'ancienneté) entre le salaire horaire des seniors et celui des juniors, on a :

$$\begin{aligned} \text{Coût supp.} = & NSh * Q * \left(T + \frac{U}{(NJh + NSh)} \right) + NJh * \left(T + \frac{U}{(NJh + NSh)} \right) - NSh * T * Q \\ & - NJh * \left(T + \frac{U}{NJh} \right) \end{aligned}$$

Après développement :

$$\begin{aligned} \text{Coût supp.} = & NSh * Q * T + NSh * Q * \frac{U}{(NJh + NSh)} + NJh * T + NJh * \frac{U}{(NJh + NSh)} - NSh * T * Q \\ & - NJh * T - NJh * \frac{U}{NJh} \end{aligned}$$

Après simplification :

$$\begin{aligned} \text{Coût supp.} = & NSh * Q * \frac{U}{(NJh + NSh)} + NJh * \frac{U}{(NJh + NSh)} - NJh * \frac{U}{NJh} \\ \text{Coût supp.} = & NSh * Q * \frac{U}{(NJh + NSh)} + NJh * \frac{U}{(NJh + NSh)} - U \end{aligned}$$

Posons R, la proportion de seniors parmi les N assistants de l'hôpital ; le nombre de seniors (NSh) est donc = N * R et le nombre de juniors (NJh) est N*(1-R).

$$\text{Coût supp.} = R * Q * U + (1 - R) * U - U$$

$$\text{Coût supp.} = U * (R * Q + 1 - R - 1)$$

$$\text{Coût supp.} = U * R * (Q - 1)$$

Où U = Σ(Gi*Ci - Rec) est la somme des coûts des heures de garde de nuit et de week-end moins l'épargne des heures récupérées, R est la proportion des seniors (avec N*R, le nombre de seniors et N*(1-R), le nombre de juniors) et Q est le coefficient « d'ancienneté » (cfr. Tableau 2).

Comme R est habituellement proche ou inférieur de 0,5 (on a souvent moins d'assistants seniors que juniors), que Q-1 est inférieur à 1 (dans notre exemple, il est égal à 0,12), l'expression [R x (Q - 1)], est plus petite que 0,06. Le coût supplémentaire est donc assez faible. Ainsi par exemple dans notre hôpital modèle, on peut estimer que le supplément de coût est égal à :

$$\text{Coût supp.} = U * 0,5 * (1,12 - 1)$$

9. FORMULE 7. COÛT POUR DIFFÉRENTS TYPES DE SERVICE GÉNÉRÉS PAR L'IMPLICATION DES ASSISTANTS SENIORS EN PLUS DES ASSISTANTS JUNIORS

L'équation du calcul du coût pour le service selon la distribution des seniors (NSs) et juniors (NJs) dans le service et selon le nombre de MACCS engagés dans le rôle de garde est une somme des coûts des médecins juniors qui participent aux gardes et des médecins seniors selon que le nombre (NG = NJh + NSh) de ceux-ci qui participent au rôle de garde.

$$S = NSs * MS_{si.NJh+NSh} + NJs * MJ_{si.NJh+NSh}$$

Dans le scénario où seuls les juniors participent aux gardes (pas les seniors), l'expression devient :

$$S = NSs * MS_{si.NSh=0} + NJs * MJ_{si.NJh=10}$$

Dans le scénario où tous les 20 MACCS participent, l'expression devient :

$$S = NSs * MS_{si.NSh+NJh=20} + NJs * MJ_{si.NSh+NJh=20}$$

10. FORMULE 8. DANS QUELLES CONDITIONS LE COÛT D'UN SERVICE EST-IL MOINDRE SI TOUS LES MACCS SENIORS DE L'HÔPITAL PARTICIPENT AU RÔLE DE GARDE ?

Comparons une situation où seuls les juniors participent aux gardes et une autre où tant les juniors que les seniors participent aux gardes, et cherchons les conditions pour que le coût du service soit plus bas dans la 2^{ème} situation que dans la 1^{ère} situation.

$$NSs * MS_{si.NSh=0} + NJs * MJ_{si.NJh=10} > NSs * MS_{si.NJh+NSh} + NJs * MJ_{si.NJh+NSh}$$

En reprenant la formule simplifiée (2')

$$M_{si.NG} = T + \frac{U}{NG} \quad (2') \text{ avec } T = Ba*1 + Su*1,1 ; U = \Sigma(Gi*Ci - Rec) \quad (2') \text{ avec } T = Ba*1 + Su*1,1 ; U = \Sigma(Gi*Ci - Rec)$$

Posons Q = rapport entre le salaire horaire des seniors et celui des juniors, on a :

$$NSs * T * Q + NJs * \left(T + \frac{U}{NJh} \right) > NSs * Q * \left(T + \frac{U}{(NJh + NSh)} \right) + NJs * \left(T + \frac{U}{(NJh + NSh)} \right)$$

Après développement :

$$NSs * T * Q + NJs * T + NJs * \frac{U}{NJh} - NSs * Q * T - NSs * Q * \frac{U}{(NJh + NSh)} - NJs * T - NJs * \frac{U}{(NJh + NSh)} > 0$$

Après simplification :

$$NJs * \frac{U}{NJh} - NSs * Q * \frac{U}{(NJh + NSh)} - NJs * \frac{U}{(NJh + NSh)} > 0$$

Comme U est différent de zéro, on peut le supprimer de l'expression :

$$NJs * \frac{1}{NJh} - NSs * Q * \frac{1}{(NJh + NSh)} - NJs * \frac{1}{(NJh + NSh)} > 0$$

$$NJs * \left(\frac{1}{NJh} - \frac{1}{(NJh + NSh)} \right) - NSs * Q * \frac{1}{(NJh + NSh)} > 0$$

On isole NSs :

$$NSs < NJs * \left(\frac{1}{NJh} - \frac{1}{(NJh + NSh)} \right) * \frac{(NJh + NSh)}{Q}$$

On divise par NJs et on développe la parenthèse :

$$\frac{NSs}{NJs} < \left(\frac{NJh + NSh}{NJh} - \frac{NJh + NSh}{NJh + NSh} \right) * \frac{1}{Q}$$

Après simplification :

$$\frac{NSs}{NJs} < \left(\frac{NJh}{NJh} + \frac{NSh}{NJh} - \frac{NJh + NSh}{NJh + NSh} \right) * \frac{1}{Q}$$

$$\frac{NSs}{NJs} < \left(1 + \frac{NSh}{NJh} - 1 \right) * \frac{1}{Q}$$

$$\frac{NSs}{NJs} < \frac{NSh}{NJh} * \frac{1}{Q}$$

Des modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble distinguent la maladie d'Alzheimer des autres tauopathies

Nathalie Kyalu Ngoie Zola^{1,2}, Clémence Balty², Emilien Boyer^{1,4}, Adrian Ivanoiu^{1,4}, Didier Vertommen³, Bernard Hanseeuw^{*1,4}, Marc Gobert^{*5}

Specific modifications of the soluble tau protein distinguish Alzheimer's disease from other tauopathies

Neurodegenerative diseases are progressive, acquired brain disorders affecting a growing number of people as populations age. Clinically, these conditions can be distinguished by different symptoms, depending on the brain region affected. Biologically, these disorders are characterized by the aggregation of certain cerebral proteins, thus being called proteinopathies. In Alzheimer's disease, amyloid proteins aggregate without causing symptoms, though this promotes symptomatic tau protein aggregation that takes place in the mesiotemporal lobe, responsible for encoding new memory information. More rarely, in atypical Alzheimer's disease, tauopathy can occur in other brain regions, inducing diverse symptoms. These atypical Alzheimer's disease cannot be diagnosed clinically without biological confirmation.

Tau protein aggregation is a hallmark shared by other neurodegenerative diseases, collectively called tauopathies. Typically, tauopathy initially occurs in brain regions distinct from the mesiotemporal lobe, which occasionally resembles Alzheimer's disease. Due to imperfect concordance between the pathology type and affected brain regions, the development of biological tools (=biomarkers) is most critical for clinical research in neurodegenerative diseases. Distinct etiological treatments may be required to cure these diseases, given that different diseases exhibit varied tau modifications leading to different aggregates upon histological analysis. Though Alzheimer's disease can now be diagnosed in vivo based on cerebrospinal fluid analysis, this is not yet the case for other tauopathies.

Cerebral histological abnormalities have enabled the classification of tauopathies based on the observation of abnormal phosphorylated 3R or 4R tau protein aggregates (3R vs. 4R denomination corresponding to the type of

Les maladies neuro-dégénératives sont des affections cérébrales acquises et progressives touchant un nombre croissant de personnes suite au vieillissement de la population. Sur le plan clinique, elles se distinguent par différents symptômes selon les régions cérébrales touchées. Sur le plan biologique, il s'agit de protéinopathies, c'est-à-dire que ces maladies se définissent par l'aggrégation de certaines protéines cérébrales. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine amyloïde s'agrège sans donner de symptômes, mais elle favorise l'aggrégation de la protéine tau, qui est symptomatique. Même si la tauopathie de la maladie d'Alzheimer commence typiquement dans le lobe méso-temporal responsable de l'encodage des nouvelles informations en mémoire, cette tauopathie peut rarement débuter dans d'autres régions cérébrales et donner alors d'autres symptômes. On parle de maladie d'Alzheimer atypique, dont le diagnostic clinique est impossible sans confirmation biologique.

D'autres maladies neuro-dégénératives se caractérisent par l'aggrégation de la protéine tau. Le terme « tauopathie » regroupe l'ensemble de ces maladies. Typiquement, elles commencent dans d'autres régions cérébrales que le lobe méso-temporal, mais rarement elles peuvent mimer une maladie d'Alzheimer. La concordance entre le type de pathologie et les régions cérébrales touchées étant imparfaite, le développement d'outils biologiques (=biomarqueurs) est critique pour la recherche clinique sur les maladies neuro-dégénératives. Cela est d'autant plus vrai que des traitements étiologiques distincts devront être vraisemblablement proposés pour guérir ces maladies car les modifications biologiques survenant sur la protéine tau diffèrent d'une maladie à l'autre (conduisant à des agrégats différents lors d'analyse histologique). Si la maladie d'Alzheimer peut maintenant être diagnostiquée « in vivo » sur base d'une étude du liquide céphalo-rachidien, cela n'est pas encore le cas des autres tauopathies.

Les anomalies histologiques cérébrales ont permis de distinguer les tauopathies sur base de l'observation d'agrégats de protéine tau anormale phosphorylée 3R ou 4R (cette dénomination 3R vs 4R correspondant au type d'isoforme de la protéine tau). Dans la maladie d'Alzheimer, tous les isoformes s'agrègent, alors que dans les autres tauopathies un seul type d'isoforme s'agrège. Malheureusement, il n'a jamais été possible de distinguer les tauopathies sur base de mesures des isoformes de tau dans le liquide céphalo-rachidien.

tau protein isoform). In Alzheimer's disease, all isoforms do aggregate, whereas in other tauopathies only one isoform type does. Nevertheless, the distinction of tauopathies based on the sole measurement of tau isoforms in cerebrospinal fluid remains elusive.

The article focuses on a biochemical study of the tau protein and its post-translational modifications. It paves the way for confirming the diagnosis of non-Alzheimer's tauopathies during the patient's lifetime, thereby establishing a biological diagnosis. This advancement provides a better clinical understanding of these diseases, their evolution, and prognosis, both for patients and their families. In terms of research, this approach should enable the inclusion of patients into therapeutic trials at an early disease stage. This breakthrough could also provide insights into the exact role of the tau protein, linking it with genetic advancements in these diseases, for diagnosis at a pre-clinical stage. Through this study, tauopathies are entering a new era, transitioning from a post-mortem clinical-histological classification to an *in vivo* clinical-biological classification.

KEYWORDS

tau protein, aggregation, tauopathy, Alzheimer's disease, isoforms

La protéine tau, physiologiquement présente dans les neurones, stabilise les microtubules de leur cytosquelette axonal. Cependant, il importe également de conserver une flexibilité de ce cytosquelette afin d'assurer des capacités d'apprentissage tout au long de la vie. Deux processus sont impliqués dans cet équilibre entre stabilité et flexibilité des connexions neuronales (**Figure 1a**) : (a) la proportion variable des isoformes de la protéine tau possédant trois (tau 3R) ou quatre (tau 4R) domaines se liant aux microtubules ; par exemple, le fœtus n'exprime que des isoformes tau 3R, privilégiant ainsi la flexibilité à la stabilité ; (b) la protéine tau va être modifiée, notamment phosphorylée, après sa traduction, ce qui va la détacher des microtubules ; l'équilibre entre phosphorylation et déphosphorylation de cette protéine permet de maintenir les connexions neuronales importantes, et de réorganiser celles qui le nécessitent lors d'apprentissages (1).

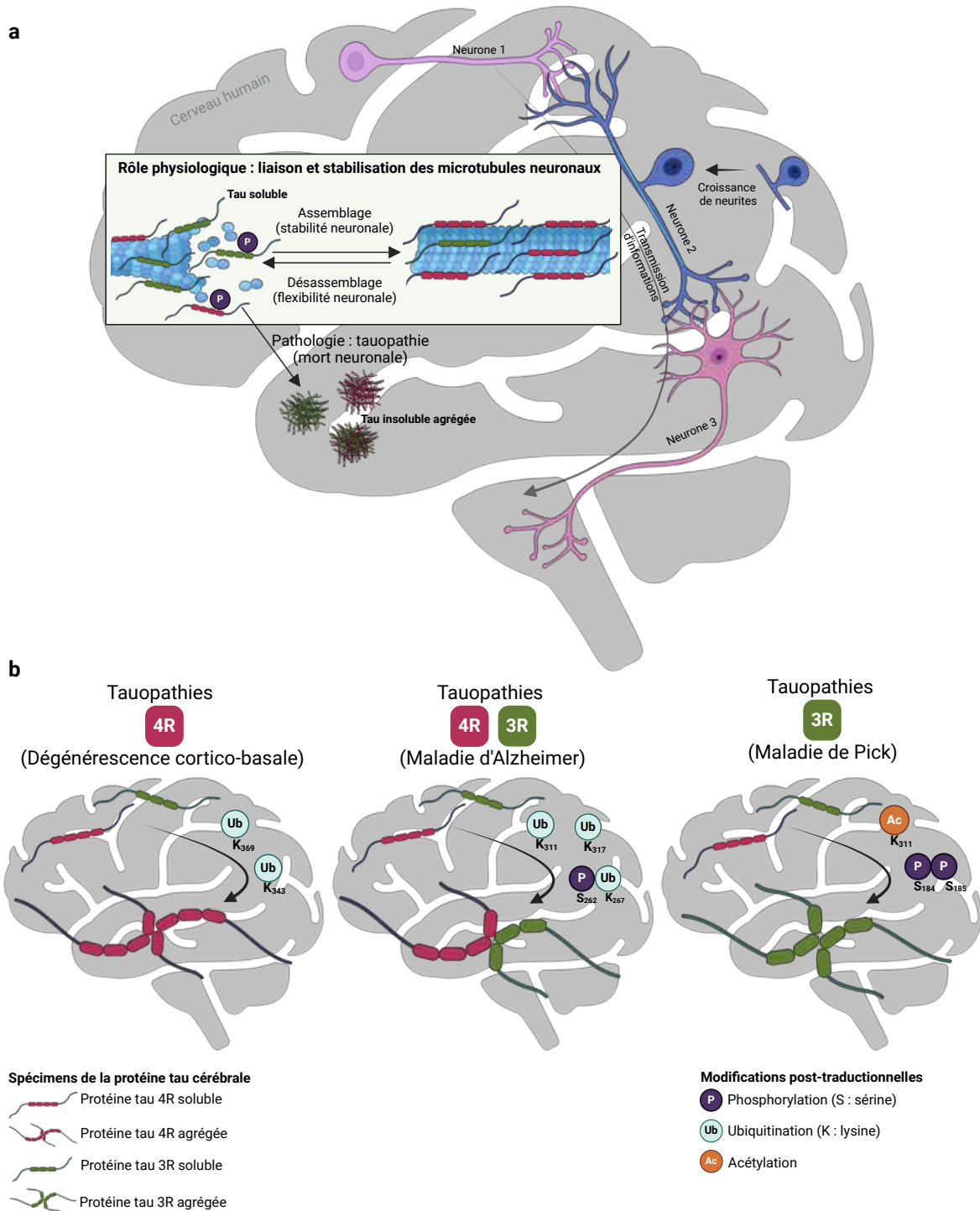
Les tauopathies représentent une vingtaine de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation anormale de la protéine tau sous forme d'agrégats insolubles à l'intérieur des neurones et des cellules gliales du cerveau. Ces agrégats entraînent la mort des neurones atteints, aboutissant à un déclin cognitif irréversible. Bien qu'elles aient en commun l'agrégation de la protéine tau, les tauopathies diffèrent considérablement quant aux caractéristiques des agrégats (conformation, localisation

L'article ci-dessous présente une étude biochimique de la protéine tau et de ses modifications post-traductionnelles. Elle ouvre la voie à une confirmation du diagnostic des tauopathies non-Alzheimer du vivant du patient et ainsi d'établir un diagnostic biologique. Du point de vue clinique, cela permettrait de mieux connaître ces maladies, leurs évolutions et leurs pronostics respectifs tant pour le patient lui-même que pour sa famille. Sur le plan de la recherche, elle devrait permettre de faire précocement rentrer ces patients dans des essais thérapeutiques. Cette avancée pourrait également permettre de mieux comprendre le rôle exact de la protéine tau et de l'associer aux autres avancées notamment génétiques de ces maladies afin de pouvoir peut-être les diagnostiquer ultérieurement à un stade pré-clinique. Par le biais de cette étude, les tauopathies entrent donc dans une nouvelle ère, passant progressivement d'une classification clinico-histologique post-mortem à une classification clinico-biologique « *in vivo* ».

tissulaire et subcellulaire, etc.) et des régions cérébrales où la maladie prend naissance (1). En fonction des régions cérébrales touchées, les symptômes cliniques varient, et vont souvent se superposer aux stades tardifs de la maladie, ne permettant que difficilement de différencier ces tauopathies du vivant des personnes qui en sont atteintes.

Le traitement des tauopathies nécessiterait des médicaments empêchant l'agrégation de la protéine tau, ou qui induiraient l'élimination des protéines tau anormales. Or, les mécanismes biochimiques à l'origine de l'agrégation de la protéine tau ne sont toujours pas élucidés (2). Néanmoins, ils sont vraisemblablement divers, car la conformation de la protéine dans les agrégats diffère selon la tauopathie (3). Les médicaments ciblant un mécanisme hypothétique d'agrégation devront être administrés à des patients dont la maladie est déterminée avec précision, une condition difficile à remplir pour les tauopathies dites primaires (*i.e.*, autres que celle de la maladie d'Alzheimer) en raison de l'absence actuelle de biomarqueurs spécifiques. Le succès des essais thérapeutiques dépend donc d'un diagnostic différentiel non-biaisé des tauopathies, à l'échelle moléculaire et *in vivo*, ce qui permettrait de classer les patients de manière appropriée et de déterminer l'efficacité biologique de chaque médicament testé.

FIGURE 1. MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE LA PROTÉINE TAU CÉRÉBRALE SOLUBLE SPÉCIFIQUES DU TYPE D'AGRÉGATS DANS LES TAUOPATHIES



a) La protéine tau est physiologiquement présente dans les neurones, où elle est directement impliquée dans la stabilisation et la polymérisation des microtubules, nécessaire à la croissance des neurites établissant des connections inter-neuronaux pour la transmission des influx nerveux. Il existe deux groupes d'isoformes de la protéine, 4R et 3R, les isoformes 4R étant plus affines pour le microtubule, qu'elles stabilisent davantage, tandis que les isoformes 3R favorisent la flexibilité axonale. Une tauopathie implique le détachement de la protéine tau des microtubules, suivi de l'accumulation de celle-ci sous la forme d'agrégats insolubles, qui provoquent la mort des neurones. **b)** Les tauopathies sont classifiées en fonction des isoformes de la protéine tau qui s'agrègent : 4R-exclusives, mixtes 4R/3R ou 3R-exclusives. L'analyse post mortem, par spectrométrie de masse, des protéines tau solubles et agrégées après leur isolement et ségrégation à partir de cerveaux de personnes atteintes de tauopathies a montré que certaines modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble étaient spécifiques des tauopathies 4R (Ub-K₃₆₉ et Ub-K₃₄₃), 3R (Ac-K₃₁₁ et P-S₁₈₄+P-S₁₈₅) et mixte 3R/4R (Ub-K₂₆₇+P-S₂₆₂, Ub-K₃₁₇ et Ub-K₃₁₁), malgré des quantités d'isoformes 4R et 3R de la protéine soluble similaires dans tous les types de tauopathies.

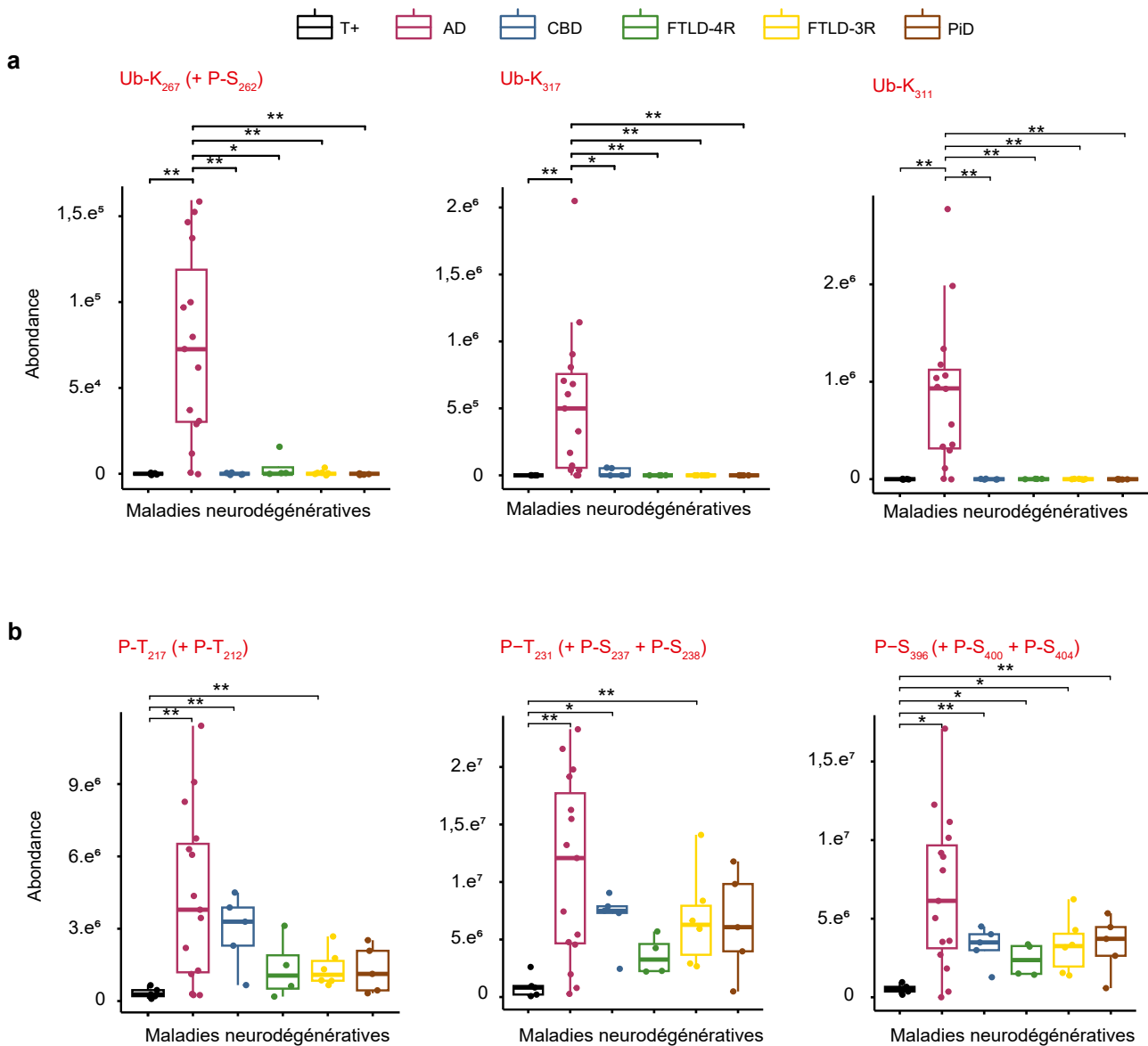
La maladie d'Alzheimer peut être diagnostiquée *in vivo* par la détection d'une diminution de la concentration en peptide amyloïde β et d'une augmentation des concentrations en protéine tau et en protéine tau phosphorylée sur son résidu thréonine en position 181 (P-T₁₈₁) dans le liquide cébrospinal. Dans les autres tauopathies, l'augmentation des concentrations en protéine tau dans le liquide cébrospinal est variable (4), et le diagnostic final repose actuellement sur l'examen neuropathologique du cerveau *post mortem*. À l'autopsie, les tauopathies sont classifiées en fonction des isoformes de la protéine tau présentes dans les agrégats. En effet, le cerveau humain adulte présente six isoformes différentes de cette protéine, dont trois sont qualifiées de « tau-3R » et trois autres de « tau-4R » (5) selon le nombre de répétitions du domaine de liaison aux microtubules. Dans la maladie d'Alzheimer, les agrégats sont constitués d'isoformes 3R et 4R : elle est donc classifiée comme tauopathie 3R/4R. La dégénérescence cortico-basale et la paralysie supra-nucléaire progressive sont des tauopathies 4R, tandis que la maladie de Pick est une tauopathie 3R. Enfin, dans les démences fronto-temporales dues à la protéine tau, les agrégats sont le plus souvent soit 3R, soit 4R (6).

Plusieurs chercheurs ont tenté de différencier les tauopathies par la mesure des isoformes 3R et 4R de la protéine tau dans le liquide cébrospinal, mais cette stratégie s'est avérée inopérante (7, 8). De plus, depuis la découverte de la protéine tau, les seuls travaux ayant mis en évidence des différences moléculaires entre les tauopathies ont été réalisés sur la protéine tau insoluble (*i.e.*, sur les agrégats) provenant du cerveau des personnes après leur décès. En faisant l'hypothèse que ce sont les caractéristiques moléculaires de la protéine tau cérébrale soluble, et non des agrégats, qui représenteraient le mieux celles de la protéine tau dans le liquide cébrospinal, et que les processus pathologiques conduisant à l'agrégation sont à rechercher sur la protéine soluble, nous avons analysé des échantillons de tissu cérébral prélevés *post mortem* sur des sujets témoins et des sujets atteints de tauopathie mixte 3R/4R (maladie d'Alzheimer), 3R (maladie de Pick), 4R (dégénérescence cortico-basale), ou de démence fronto-temporale due à la protéine tau, en utilisant la chromatographie en

phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) pour la distinction des protéines tau soluble et insoluble. Après ségrégation des protéines solubles et insolubles, ces fractions ont été analysées par spectrométrie de masse, et nous y avons déterminé les quantités des isoformes 3R et 4R, et les modifications post-traductionnelles de la protéine tau (9).

Cette analyse a d'abord montré que la différence de quantités des isoformes 3R et 4R de la protéine tau dans les agrégats selon les tauopathies, que nous avons confirmée, n'existe pas pour la protéine soluble (**Figure 1b**). Pour celle-ci, il n'y avait pas de différence significative entre les tauopathies, ni avec le groupe témoin, ce qui explique l'échec des tentatives précédentes de différenciation 3R/4R des tauopathies par l'analyse du liquide cébrospinal (qui ne contient pas d'agrégats de la protéine). Nous nous sommes alors intéressés aux modifications post-traductionnelles de la protéine tau, principalement dans la fraction soluble, afin de déterminer si elles pouvaient permettre de prédire le type d'isoformes retrouvées dans les agrégats, et donc de caractériser la maladie. Nous avons ainsi mis en évidence l'existence de modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble spécifiques des tauopathies 4R (ubiquitination sur les résidus lysine 343 [Ub-K₃₄₃] et 369 [Ub-K₃₆₉]) et des tauopathies 3R (acétylation sur le résidu lysine 311 [Ac-K₃₁₁] et double-phosphorylation sur les résidus sérine 184 et 185 [P-S₁₈₄+P-S₁₈₅]). Cette analyse a également révélé qu'il existe des modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble spécifiques de la maladie d'Alzheimer, et qu'on ne retrouve pas dans d'autres tauopathies (**Figure 2a**), contrairement à d'autres modifications post-traductionnelles récemment utilisées comme biomarqueurs de cette maladie (P-T₂₁₇, P-T₂₃₁, P-S₃₉₆), qui permettent effectivement de distinguer les personnes atteintes de la maladie des personnes qui ne le sont pas, mais pas des personnes atteintes d'autres tauopathies (**Figure 2b**). Toutes ces modifications post-traductionnelles de la protéine tau nouvellement identifiées constituent donc autant de marqueurs moléculaires à analyser dans le liquide cébrospinal des patients pour un diagnostic différentiel *in vivo* des tauopathies, incluant la maladie d'Alzheimer.

FIGURE 2. BIOMARQUEURS SPÉCIFIQUES ET NON-SPÉCIFIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA PROTÉINE TAU SOLUBLE



Les modifications post-traductionnelles de la protéine tau cérébrale soluble spécifiques de la maladie d'Alzheimer (**a**) et celles ne permettant pas de distinguer cette maladie des autres tauopathies (**b**) sont numérotées en fonction de l'isoforme de protéine tau ayant la séquence d'acides aminés la plus longue (2N4R). Chaque « boîte à moustaches » représente une maladie neurodégénérative. La ligne horizontale au sein de la boîte marque la valeur médiane (50^{ème} percentile), tandis que la boîte est délimitée par les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles des données (abondances des modifications post-traductionnelles correspondant à l'aire sous la courbe des chromatogrammes d'ions extraits par la technique de chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les « moustaches » marquent les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles des données, et les valeurs situées en dehors de ces limites sont considérées comme aberrantes. **a**) Les modifications post-traductionnelles Ub-K₂₆₇ (lorsqu'associée à P-S₂₆₂), Ub-K₃₁₇ et Ub-K₃₁₁ de la protéine tau soluble étaient présentes exclusivement dans le groupe « maladie d'Alzheimer » (AD) et absentes dans tous les autres groupes de tauopathies (CBD, PiD, FTLD). **b**) Les modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble P-T₂₁₇ (associée à P-T₂₁₂), P-T₂₃₁ (associée à P-S₂₃₈ et/ou P-S₂₃₇) et P-S₃₉₆ (associée à P-S₄₀₀ et/ou P-S₄₀₄) étaient significativement plus abondantes dans toutes les tauopathies par rapport aux témoins, mais ne permettaient pas de distinguer la maladie d'Alzheimer des autres tauopathies. Les données ont été analysées par un test de Wilcoxon non-pairé (*: P < 0,05 ; **: P < 0,005 ; ***: P < 0,0005). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux. S : sérine ; T : thréonine ; K : lysine ; Ub- : ubiquitination ; P- : phosphorylation ; Ac- : acétylation ; Me- : mono-méthylation ; AD : maladie d'Alzheimer (n = 15 échantillons biologiquement indépendants) ; CBD : dégénérescence cortico-basale (n = 5 échantillons biologiquement indépendants) ; PiD : maladie de Pick (n = 5 échantillons biologiquement indépendants) ; FTLD : dégénérescence du lobe fronto-temporal (n = 10 échantillons biologiquement indépendants comprenant des FTLD-4R, n = 4 et des FTLD-3R, n = 6) ; T+ : sujets témoins (n = 5 échantillons biologiquement indépendants).

RÉFÉRENCES

1. Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res Bull.* 2016 ; 126 : 238-92.
2. Seidler PM, Boyer DR, Rodriguez JA, *et al.* Structure-based inhibitors of tau aggregation. *Nat Chem.* 2018 ; 10 : 170-6.
3. Shi Y, Zhang W, Yang Y, *et al.* Structure-based classification of tauopathies. *Nature.* 2021 ; 598 : 359-63.
4. Skillback T, Farahmand BY, Rosen C, *et al.* Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain.* 2015 ; 138 : 2716-31.
5. Lebouvier T, Pasquier F, Buee L. Update on tauopathies. *Curr Opin Neurol.* 2017 ; 30 : 589-98.
6. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 1998 ; 21 : 428-33.
7. Luk C, Compta Y, Magdalino N, *et al.* Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem.* 2012 ; 123 : 396-405.
8. Barthelemy NR, Fenaille F, Hirtz C, *et al.* Tau protein quantification in human cerebrospinal fluid by targeted mass spectrometry at high sequence coverage provides insights into its primary structure heterogeneity. *J Proteome Res.* 2016 ; 15 : 667-76.
9. Kyalu Ngoie Zola N, Balty C, Pyr Dit Ruys S, *et al.* Specific post-translational modifications of soluble tau protein distinguishes Alzheimer's disease and primary tauopathies. *Nat Commun.* 2023 ; 14 : 3706.

AFFILIATIONS

- 1 Université catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de neurosciences (IONS), Bruxelles, Belgique.
- 2 Université catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de Duve (DDUV), Phosphorylation des protéines (PHOS), Bruxelles, Belgique.
- 3 Université catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de Duve (DDUV), Plateforme MASSPROT, Bruxelles, Belgique.
- 4 Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de neurologie, Bruxelles, Belgique.
- 5 Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgique.

* Ces auteurs ont contribué conjointement à la publication

CORRESPONDANCE

Pr Bernard Hanseeuw
Université catholique de Louvain (UCLouvain), Institut de neurosciences (IONS)
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
bernard.hanseeuw@saintluc.uclouvain.be

Stéatose hépatique : ce que l'endocrinologue doit savoir

Nicolas Lanthier^{1,2}

Hepatic steatosis: what the endocrinologist must know

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a common condition in patients with metabolic syndrome and, a fortiori, type 2 diabetes. Simple tools are available to define disease severity, which should be assessed in routine practice.

KEYWORDS

Steatosis, liver, MASLD, MASH, screening

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD) est une affection fréquente chez le patient présentant un syndrome métabolique et, a fortiori, un diabète de type 2. Des outils simples sont disponibles pour nous indiquer la sévérité de la maladie qui doit être évaluée en pratique courante.

La stéatose hépatique est définie par un taux de graisse intra-hépatique supérieur à 5% du poids du foie ou par plus de 5% des hépatocytes stéatosiques à l'analyse histologique. Cette stéatose peut être présente dans de nombreuses situations, dont un contexte dysmétabolique (syndrome métabolique, surpoids, diabète de type 2...), une consommation de boissons alcoolisées, certaines maladies (hépatites virales, maladie de Wilson, maladie cœliaque...), une atteinte médicamenteuse, une dénutrition...

UNE NOUVELLE TERMINOLOGIE PLUS APPROPRIÉE

La stéatose d'origine dysmétabolique était auparavant appelée « non-alcoolique », suite à la mise en évidence de maladies stéatosiques hépatiques au stade de cirrhose chez des personnes qui ne consommaient pas d'alcool. Les investigations ont ensuite mis en évidence que ces personnes présentaient des caractéristiques communes (obésité, diabète de type 2...). Vu la fréquence désormais de cette affection, la possibilité d'un diagnostic non-invasif (sans biopsie) et les caractéristiques cliniques connues, nous sommes passés d'un diagnostic d'exclusion (« NAFLD » pour *non-alcoholic fatty liver disease*) à un **diagnostic positif** (« MASLD » pour **maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique**) reposant sur des critères clairs, à savoir la présence d'une stéatose à l'imagerie ou à l'histologie ainsi qu'au moins un critère cardio-métabolique. La stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique

(MASH) demeure un diagnostic histologique caractérisant les formes sévères et associant stéatose, souffrance hépatocytaire (ballonisation) et inflammation lobulaire. La consommation de boissons alcoolisées doit être quantifiée chez tout patient. Selon la présence ou non d'au moins un critère cardio-métabolique et la consommation d'alcool, la stéatose hépatique sera classée comme liée à une dysfonction métabolique (MASLD), liée à l'alcool (ALD) ou aux deux (MetALD) (1).

UNE MALADIE À RISQUE DE COMPLICATIONS NÉCESSITANT UN DÉPISTAGE

Longtemps considérée comme anodine en raison de la majorité des patients ne présentant pas de complication, la MASLD reste encore actuellement sous-évaluée principalement en médecine générale et en endocrinologie (2).

La MASLD, et principalement sa forme sévère (MASH), peuvent cependant mener à des complications hépatiques nécessitant une transplantation (cirrhose décompensée et hépatocarcinome). Sa sévérité peut être aisément évaluée par des outils simples à notre disposition. C'est la raison pour laquelle les sociétés scientifiques (dont la société américaine d'endocrinologie) ont publié des recommandations (2,3). Celles-ci peuvent être synthétisées en 7 points :

1. Les personnes avec stéatose à l'imagerie, ou présentant une obésité ou un syndrome métabolique ou une

élévation des tests hépatiques doivent être dépistés pour une éventuelle MASLD et une fibrose hépatique.

2. La présence de tests hépatiques normaux ne doit pas faussement rassurer le clinicien sur l'absence de fibrose hépatique.
3. Les patients évalués pour une chirurgie bariatrique doivent bénéficier d'une biopsie hépatique périopératoire systématique ou d'une biopsie hépatique préopératoire en cas de signes de maladie hépatique sévère au bilan de dépistage. Une cirrhose compensée sans hypertension portale ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie mais doit être examinée de manière individuelle.
4. Le test non-invasif préféré initial pour le dépistage de la fibrose hépatique est le **calcul du score FIB-4** (se basant sur l'âge, le taux de plaquettes et les transaminases).
5. En cas de résultat FIB-4 intermédiaire (1.3-2.67) ou élevé (>2.67), une mesure de l'élasticité hépatique par élastométrie **transitoire** (Fibroscan®) est recommandée.
6. En cas de résultat faible (FIB-4 <1.3 ou élasticité <8kPa), les patients peuvent être pris en charge par l'endocrinologue ou le médecin traitant (conseils diététiques, prévention cardio-vasculaire).
7. Les patients avec une élévation chronique des transaminases ou une élasticité hépatique majorée (≥ 8 kPa) doivent être adressés en **consultation d'hépatologie** pour mise au point et éventuel suivi. D'autres causes de maladie chronique du foie doivent être recherchées au cas par cas. Une biopsie hépatique peut être recommandée.

LES LIENS ENTRE MASLD, INSULINORÉSISTANCE ET AUTRES COMPLICATIONS EXTRA-HÉPATIQUES

Le foie est un organe endocrine jouant des rôles essentiels dans de nombreux processus physiologiques, dont le métabolisme lipidique et glucidique systémique. La stéatose hépatique, indépendamment de l'adiposité, est associée avec une insulino-résistance (mesurée par la technique du clamp) dans le foie mais également dans le muscle et le tissu adipeux, chez des personnes en surpoids ou même minces (4). Ceci est notamment lié à une modification de la sécrétion des protéines produites par les hépatocytes en cas de stéatose, appelées **hépatokines**, atteignant la circulation sanguine et les organes périphériques (4,5). La fétuine-A est l'une de ces hépatokines dont la concentration sanguine augmente dès le stade de stéatose hépatique (6,7). Elle inhibe l'activation

du récepteur à l'insuline et agit comme un ligand endogène du TLR4. Donc, contrairement à l'idée fréquemment diffusée que la stéatose serait une situation bénigne, elle participe au développement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2. La stéatose hépatique précède également l'apparition de l'inflammation du tissu adipeux, de la myostéatose, de l'hyperinsulinisme ou de l'hyperglycémie (4). A contrario, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 favorisent également la sévérité de la maladie hépatique, notamment en augmentant les acides gras libres dans le sang suite à une diminution de capacité de l'insuline d'inhiber la lipolyse périphérique (8). Il convient donc d'évaluer l'insulino-résistance en cas de stéatose hépatique et de dépister la MASLD en cas de diabète.

En plus des complications hépatiques (qui sont associées aux stades de fibrose avancés) et de l'insulino-résistance, la MASLD est également liée, de manière indépendante des facteurs de risque classiques, à un risque cardio-vasculaire accru, ainsi qu'à une incidence plus élevée de cancers (2). Ceci permet d'expliquer une augmentation générale des complications extra-hépatiques dès les premiers stades de la MASLD et une augmentation des complications hépatiques pour les stades de fibrose avancés (9).

LES RÉSULTATS DU DÉPISTAGE DE LA MASLD EN VRAIE VIE ?

Grâce à un algorithme assez classique débutant par le calcul de scores clinico-biologiques, nous avons évalué la présence d'une MASLD et de sa sévérité parmi les patients suivis pour un diabète de type 2 à Saint-Luc (10). Ceci était très bien accepté par les patients. La MASLD a été confirmée chez 87% des patients et associée à un moins bon contrôle glycémique, des transaminases plus élevées et un taux bas d'HDL cholestérol. Respectivement 11% et 4% des patients avaient une fibrose avancée et une cirrhose. Ces patients avec fibrose étaient caractérisés par un périmètre abdominal plus élevé ou une consommation majorée de boissons alcoolisées (10).

DES TRAITEMENTS DISPONIBLES ET EN COURS D'ESSAI POUR LA STÉATOHÉPATITE FIBROSANTE

Une perte de poids de 5% du poids initial est associée à une réduction de la stéatose et $\geq 10\%$ à une réduction de la fibrose (11). Plusieurs changements d'alimentation sont possibles, ainsi qu'une majoration de l'activité physique (12). Des traitements médicamenteux sont en cours d'étude, ciblant la MASH compliquée de fibrose, dont plusieurs en phase 3 avec des mécanismes d'action variés et des résultats prometteurs (11,13-15).

RÉFÉRENCES

1. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–56.
2. Cusi K, Isaacs S, Barb D, *et al.* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–62.
3. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, *et al.* The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the Management of Adult and Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(1):55–81.
4. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ - Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr. Rev.* 2019;40(5):1367–93.
5. Stefan N, Schick F, Birkenfeld AL, Häring H-U, White MF. The role of hepatokines in NAFLD. *Cell Metab*. 2023;35(2):236–52.
6. Lanthier N, Lebrun V, Molendi-Coste O, van Rooijen N, Leclercq IA. Liver Fetuin-A at Initiation of Insulin Resistance. *Metabolites*. 2022;12(11):1023.
7. Etienne Q, Lebrun V, Komuta M, *et al.* Fetuin-A in Activated Liver Macrophages Is a Key Feature of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Metabolites*. 2022;12(7):625.
8. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far? *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):346–57.
9. Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, *et al.* Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multi-cohort study. *Lancet*. 2023;402(10406):988–96.
10. Binet Q, Loumaye A, Hermans MP, Lanthier N. A Cross-sectional Real-life Study of the Prevalence, Severity, and Determinants of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Patients. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6).
11. Lanthier N. New therapies in non-alcoholic steatohepatitis | Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutr Clin Metab*. 2020;34(3):216–22.
12. André-Dumont SI, Lanthier N. What diet can we offer to patients with non-alcoholic steatohepatitis? *Nutr. Clin. Metab*. 2022;36(1):12–20.
13. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Nouredin M. Clinical Trial Landscape in NASH. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2023;21(8).
14. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547–58.
15. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, *et al.* A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497–509.

AFFILIATIONS

1. Service d'Hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.
2. Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pr Nicolas Lanthier, MD, PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Service d'Hépatogastroentérologie,
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
02/764.28.22
nicolas.lanthier@saintluc.uclouvain.be

NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE



PUBLIC COMMUNICATION

- Livres grand public
- E-booklets
- Brochures d'information

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Réponses aux réviseurs
- Contenu éditorial pour sites internet

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- En français, anglais et allemand
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL PRESENTATION

- Réalisation de posters
- Présentation Powerpoint

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE
IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE
ADRESSE : info@cremerconsulting.com

Directives de traitement du diabète de type 2

Michel P. Hermans

Treatment guidelines for Type 2 diabetes

The new joint guidelines from the ADA-EASD and the EAS put emphasis on personalizing the choice of the preferential use of molecules from the GLP1-RA and SGLT2-i classes. They have demonstrated cardio-renal benefits beyond their hypoglycemic and weight-lowering effects in Type 2 diabetes (T2DM) patients with proven cardiovascular (CV) damage or high cardio-renal risk. For insulin treated T2DM patients who have benefited from continuous interstitial glucose measurement, reimbursed since 2023, well-defined glucometric targets have been proposed in addition to the usual HbA1c measurement. In addition, the 10-year CV risk can be assessed in T2DM patients undergoing primary cardio-renal prevention, using the recently introduced European SCORE2-Diabetes calculator.

KEYWORDS

Guidelines; Type 2 diabetes; residual risk; CGM; cardiorenal; SCORE2-Diabetes

Les nouvelles directives conjointes de l'ADA-EASD et celles de l'EAS ont mis à l'avant-plan la personnalisation du choix de l'utilisation privilégiée des molécules des classes des GLP1-RA et des SGLT2-i avec bénéfices cardio-rénaux démontrés au-delà de leurs effets hypoglycémiantes et pondéraux chez les patients DT2 avec atteinte CV avérée ou risque cardio-rénal élevé. Pour les patients DT2 insulino-traités qui bénéficient d'une mesure continue du glucose interstitiel remboursée depuis 2023, des objectifs glucométriques bien définis ont été proposés, au-delà de la mesure usuelle de l'HbA1c. L'évaluation du risque CV à 10 ans est également possible chez les patients DT2 en prévention primaire cardio-rénale à l'aide d'un calculateur spécifique européen récemment introduit (SCORE2-Diabetes).

ABRÉVIATIONS

AGP : ambulatory glucose profile; AVC : accident vasculaire cérébral; CGM : continuous glucose monitoring; CV : cardiovasculaire; CVOT : étude prospective évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires; DT2 : diabète de type 2; GIP : Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide; GLP1-RA : agoniste du récepteur au glucagon-like peptide-1; HbA1c : hémoglobine glyquée A1c; IM : infarctus myocardique; IRC : insuffisance rénale chronique; RR : risque résiduel; SGLT2-i : inhibiteur du co-transport sodium-glucose de type 2; TAR : time above range; TBR : time below range; TIR : time in range.

INTRODUCTION

Les associations européenne & américaine du diabète ont mis à jour en 2022 leurs directives conjointes émises depuis 2006 concernant la prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2), dont la dernière version datait de 2019, en soulignant notamment les aspects sociaux et comportementaux de la santé des diabétiques, dont le sommeil et le contrôle du surpoids/obésité (1). Les preuves nombreuses concernant la réduction du risque résiduel (RR) cardio-métabolique lié à l'utilisation de certaines molécules anti-hyperglycémiantes (inhibiteurs du co-transport sodium-glucose de type 2 ou SGLT2-i et agonistes du récepteur au GLP1 ou GLP1-RA) ont également mené à recommander l'utilisation précoce de ces molécules avec bénéfice cardio-métabolique démontré au sein de ces 2 classes en fonction du profil de risque cardio-rénal des patients DT2, au-delà de leur effet escompté sur l'hypergly-

cémie et sur la prévention de survenue ou d'aggravation des complications micro-vasculaires.

CIBLES D'HBA1C

Les directives estiment comme objectif d'HbA1c raisonnable un taux $\leq 7.0\%$ pour la plupart des adultes dont l'espérance de vie est pressentie suffisamment longue pour obtenir les bénéfices micro-vasculaires escomptés de la réduction glycémique, attendus à une échéance de ≥ 10 ans selon l'HbA1c de départ. Une cible d'HbA1c inférieure peut être pertinente si elle est atteignable en toute sécurité, soit sans risque accru d'hypoglycémies et/ou d'autres effets secondaires, dont la prise de poids, en particulier lorsque des agents dépourvus d'effets hypoglycémiant intrinsèques sont utilisés. Une cible plus élevée d'HbA1c est envisageable en cas d'espérance de vie limitée, de comorbidités et/ou de complications vasculaires avancées, et/ou de fragilité (1-3).

SURVEILLANCE DU GLUCOSE PAR CGM

Le remboursement de la surveillance continue du glucose interstitiel (*continuous glucose monitoring* ou CGM) est désormais étendu à certains patients DT2 traités par un schéma insulinaire basal-prandial. Concernant l'interprétation des données de la surveillance continue du glucose, les recommandations du consensus international concernant la durée optimale passée dans les différents intervalles glycémiques préconisent de recourir aux mesures standardisées suivantes basées sur le consensus international de 2019 pour le CGM (3) :

- nombre de jours et durée relative du **CGM actif** (≥ 14 jours et $\geq 70\%$ recommandés)
- **glucose interstitiel moyen**
- **GMI** (Glucose Management Indicator qui remplace nominalement l'A1c estimée)
- **variabilité glycémique** (coefficient de variation (CV)) : cible $\leq 36\%$
- durées relatives (%) passées respectivement
 - o >250 mg/dL & >180 mg/dL (**time above range** : **TAR**_{>250} & **TAR**₁₈₀₋₂₅₀) ;
 - o dans la cible, soit entre 70-180 mg/dL (**time in range** ou **TIR**₇₀₋₁₈₀) ;
 - o <70 mg/dL & <54 mg/dL (**time below range** : **TBR**₅₄₋₇₀ & **TBR**_{<54})
- utilisation du rapport standardisé **AGP** (Ambulatory Glucose Profile) à privilégier

Les cibles du CGM pour les différentes populations concernant les durées relatives passées dans chaque zone glycémique sont les suivantes :

- **adultes DT1 & DT2 ordinaires** : **TAR**_{>250} $<5\%$; **TAR**₁₈₀₋₂₅₀ $<25\%$; **TIR**₇₀₋₁₈₀ $>70\%$; **TBR**₅₄₋₇₀ $<4\%$ et **TBR**_{<54} $<1\%$
- **adultes DT1 & DT2 âgés &/ou à haut risque** : **TAR**_{>250} $<10\%$; **TAR**₁₈₀₋₂₅₀ $<50\%$; **TIR**₇₀₋₁₈₀ $>50\%$; **TBR**₅₄₋₇₀ $<1\%$ et **TBR**_{<54} 0%
- **patientes DT1 enceintes** : **TAR**_{>140} $<25\%$; **TIR**₆₃₋₁₄₀ $>70\%$; **TBR**₅₄₋₆₃ $<4\%$ et **TBR**_{<54} $<1\%$.

Chez la plupart des individus avec des propriétés de glycation et d'entrée transérythrocytaire du glucose usuelles, une **HbA1c** $<7.0\%$ correspond à un **TIR**₇₀₋₁₈₀ $>70\%$.

OPTIONS PHARMACO-THÉRAPEUTIQUES POUR LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

Sept options pharmacologiques pour contrôler l'hyperglycémie du DT2 sont reprises dans les directives récentes (1) :

(i) metformine; (ii) SGLT2-i; (iii) GLP1-RAs; (iv) bi-agoniste Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide GIP/GLP1-R, représenté par le tirzepatide non encore disponible en Belgique; (v) dipeptidyl peptidase 4 inhibiteurs; (vi); (vi) thiazolidinediones; (vii) sulfonyles de 2^e génération; et (viii) insulines humaines et analogues d'insuline.

OPTIONS PHARMACO-THÉRAPEUTIQUES POUR LE CONTRÔLE PONDÉRAL

Les molécules discutées dans les dernières directives sont le semaglutide et le tirzepatide, dont les effets bénéfiques sur le poids apportent un bénéfice supplémentaire substantiel en plus des mesures hygiéno-diététiques, à la fois pour améliorer le contrôle glycémique et réduire le surpoids et l'obésité dans le DT2. La chirurgie bariatrique reste également une option pour une minorité de patients candidats à ce type de traitement à l'aune des critères en cours et de l'usage croissant des nouvelles molécules bariatriques de la classe des GLP1-RA et des bi-agonistes GIP/GLP1-RA (1).

MÉDICATIONS ANTI-HYPERGLYCÉMIANTES À EFFETS PROTECTEURS CARDIO-RÉNAUX

Les SGLT2-i sont des médicaments anti-hyperglycémiantes dont l'efficacité sur la glycémie est proportionnelle à la filtration glomérulaire du fait de leurs propriétés natrio-glucosuriques. Des études prospectives contre placebo avec critères d'évaluation cardiovasculaires (CVOTs) &/ou cardio-rénaux ont montré une réduction importante de 1^{re} survenue de composites d'événements CV (mort CV, infarctus myocardique (IM), accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, (hospitalisation pour) décompensation cardiaque), de mortalité de toute cause et/ou d'événements rénaux majeurs, avec un bénéfice clinique d'apparition rapide (semaines à mois), particulièrement chez des populations à risque CV élevé &/ou avec décompensation cardiaque (tous types) et/ou avec insuffisance rénale chronique (IRC)/protéinurie traités par certains SGLT2-i (notamment empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine). Ces avantages dépassaient de loin les risques d'effets secondaires, généralement mineurs, et ont contribué à la révision des directives vers une utilisation la plus précoce possible des médicaments au sein de la classe des SGLT2-i avec bénéfices cardio-rénaux documentés (1,4).

Certaines molécules au sein de la classe des GLP1-RA (liraglutide, dulaglutide, albiglutide, et semaglutide) ont également démontré un bénéfice CV substantiel sur la 1^{re} survenue en terme de réduction d'un composite d'événements CV (mort CV, IM et AVC non fatal), assorti d'un effet anti-protéinurique chez des patients en prévention secondaire CV ou en prévention primaire & à haut risque CV au cours de CVOTs menés contre placebo.

Ce bénéfice était indépendant de l'amélioration glycémique et pondérale, et était observé après un délai proche de celui observé au cours d'interventions hypocholestérolémiantes ou hypotensives. Les bénéfices de ces 2 classes ayant été obtenus indépendamment de la présence de metformine, cette dernière n'est désormais plus considérée comme un traitement de monothérapie prérequis, en particulier pour les patients DT2 en prévention secondaire CV ou cardio-rénale, et/ou en décompensation cardiaque de toute cause, ou à haut risque CV ou cardio-rénal.

Les approches traditionnelles d'ajouts successifs de classes thérapeutiques hypoglycémiantes sont remises en cause à la lumière des rapports avantages-inconvénients qui plaident en faveur de l'introduction combinée précoce de combinaisons médicamenteuses. Les associations présentent plusieurs avantages : (i) durée plus longue du contrôle glycémique ; (ii) diminution de l'inertie clinique et facilitation de la persistance médicamenteuse ; (iii) ciblage simultané de différentes anomalies physiopathologiques ; et (iv) obtention d'effets cliniques combinés glycémiques et extra-glycémiques, en particulier au plan cardio-métabolique et cardio-rénal (1).

APPROCHES PERSONNALISÉES DU TRAITEMENT GLYCÉMIQUE SELON LES COMORBIDITÉS

L'ordre des choix médicamenteux essentiellement glucocentrique en terme de rapport coût-bénéfice est devenue obsolète depuis 2019 pour les patients à comorbidités ou à haut risque cardio-rénal, vu les bénéfices cliniques rapidement obtenus indépendamment du contrôle glycémique des molécules avec effet cardio-rénal démontré au sein des classes GLP1-RA et des SGLT2-i. Les recommandations

conjointes EASD-ADA de 2018 et la révision de 2019 ont mis au premier plan le risque cardio-rénal établi (prévention secondaire) ou estimé pour prioriser la sélection précoce des GLP1-RA et des SGLT2-i avec bénéfice clinique démontré chez les patients avec maladie CV athéro-thrombotique avérée ou à très haut risque de cette dernière (GLP1-RA) d'une part, ou avec insuffisance cardiaque et/ou IRC/protéinurie (SGLT2-i) d'autre part, avec possibilité d'utilisation séquentielle combinée le cas échéant de comorbidités conjointes. Une séparation complète de l'arbre décisionnel initialement commun pour la décompensation cardiaque et l'IRC/protéinurie a été introduite en 2019 (1).

DIRECTIVES 2023 DE L'ESC SUR LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES CV CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Les révisions de ces directives concernent notamment l'évaluation du risque CV à 10 ans chez les patients DT2 sans maladie CV athéro-sclérotique et sans atteinte d'organes-cibles &/ou à haut risque, pour lesquels un nouveau calculateur (SCORE2-Diabetes) a été conçu (4, 5). Le prédiabète n'est plus abordé dans les directives 2023. Concernant les SGLT2-i et GLP1-RA, ces directives rejoignent celles de l'ADA-EASD pour un usage sélectif différent selon le risque cardio-rénal individuel de base. Des recommandations détaillées sont fournies concernant le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques et son traitement, sur base des essais cliniques dans les différentes formes (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF) et sur toute l'étendue des valeurs de fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les aspects spécifiques de l'IRC/protéinurie et de la fibrillation auriculaire dans le diabète sont également abordés en détail dans ces directives révisées (4).

RÉFÉRENCES

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925–1966.
2. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A *et al.* The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2021;64 :2609–2652.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603.
4. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44:4043-4140.
5. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023; 44 :2544–2556.

CORRESPONDANCE

Pr Michel P. Hermans
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B1200 Bruxelles, Belgique

LES WEBINAIRES DU LOUVAIN MÉDICAL

SAVE
THE
DATE

Mardi 28 mai 2024
de 19h à 20h

Louvain
édical

EXPOSÉ

Les conséquences cardiovasculaires du diabète de type 2

Pr Christophe Beauloye

Accréditation demandée

Renseignements : M^{me} Isabelle ISTASSE – isabelle.istasse@uclouvain.be

Suivez-nous sur  @LouvainMedical

En collaboration avec



 **UCLouvain**



Les nouveaux médicaments de l'obésité : un changement de paradigme ?

Jean-Paul Thissen

New obesity drugs: a paradigm shift?

GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are the most extensively studied drug class for obesity treatment. These molecules induce significant weight loss and an improvement regarding comorbidities associated with excess weight. Weight loss results almost exclusively from caloric intake reduction. GLP-1RAs are well tolerated and have a satisfactory safety profile. Molecules currently under development aim to enhance weight loss, notably by targeting other receptors, and to improve patient compliance. Their use raises many questions (cost and possible reimbursement, duration of use, very long-term safety, place in relation to dietary management and bariatric surgery, etc.). Even though all these questions must be addressed, a paradigm shift is taking shape in the management of obesity, after decades of failure.

KEYWORDS

GLP-1 receptor, obesity, weight loss

Les agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1RAs) représentent la classe de médicaments la plus étudiée pour le traitement de l'obésité. Ces molécules induisent une perte de poids importante et une amélioration des comorbidités associées à l'excès de poids. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'une réduction de l'apport calorique. Les GLP-1RAs se caractérisent par une bonne tolérance et un profil de sécurité satisfaisant. Les molécules en cours de développement visent à amplifier la perte de poids notamment en ciblant d'autres récepteurs et à améliorer la compliance des patients. Leur utilisation soulève de nombreuses questions (coût et remboursement éventuel, durée d'utilisation, sécurité à très long terme, place par rapport au traitement hygiéno-diététique, place par rapport à la chirurgie bariatrique,...). Même si toutes ces questions méritent d'être adressées, il n'en demeure pas moins, qu'après des décennies d'échecs, un changement de paradigme se dessine dans la prise en charge de l'obésité.

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et les molécules qui en sont dérivées (appelées agonistes du récepteur du GLP-1 ou GLP-1RAs), ont été reconnus comme molécules de l'année 2023 par le journal *Science*. Initialement développés pour le traitement du diabète sucré de type 2, les GLP-1RAs ont ensuite été étudiés dans la prise en charge de l'obésité.

L'engouement médiatique pour cette classe de molécules tient surtout à l'ampleur de la perte de poids obtenue et à leur bonne tolérance (1). Ces deux caractéristiques, jointes à leur impact favorable sur la plupart des comorbidités liées à l'obésité, contribuent à leur assigner une place de choix dans le traitement médicamenteux de l'obésité. En effet, avec le traitement hygiéno-diététique seul, plus de la moitié du poids perdu est regagné en deux ans et plus des trois quarts en cinq ans (2). En outre, l'ampleur de la perte de poids obtenue est le plus souvent insuffisante pour

affecter de façon significative le profil de risque cardiovasculaire. L'arrivée de cette nouvelle classe de molécules pourrait dès lors avoir des répercussions importantes dans la prise en charge de l'obésité. Cependant, leur utilisation à grande échelle soulève de nombreuses questions, médicales, mais aussi socio-économiques et éthiques.

MOLÉCULES (BIENTÔT) DISPONIBLES EN BELGIQUE

LIRAGLUTIDE

Le Liraglutide (Saxenda®) a été le premier GLP-1RA introduit en Belgique pour le traitement de l'obésité. Ses caractéristiques ont été résumées dans un article du *Louvain Médical* (3). Comme il est sur le marché depuis dix ans, il ne sera plus présenté dans cet article.

SEMAGLUTIDE

Le Semaglutide présente une structure proche de la molécule de GLP-1 humain. Elle a été modifiée de façon à le rendre résistant à la dégradation par l'enzyme DPP4 et lui assurer une plus longue demi-vie. L'administration se fait par injection sous-cutanée à raison de 2.4 mg par semaine. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'un effet satiétogène secondaire à la stimulation du GLP1-R au niveau de l'hypothalamus. Les effets du Semaglutide en association avec un traitement hygiéno-diététique ont été étudiés dans le traitement de l'excès de poids au cours du programme STEP (STEP 1 à 8) (4). La population étudiée était non-diabétique, majoritairement blanche (plus de 70%) et féminine (plus de 75%) dans la majorité de ces études (sauf STEP 2) (5). Dans ce programme, plus de 90% des patients randomisés ont terminé l'étude. Le traitement hygiéno-diététique comprenait une réduction de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour associé à une activité physique de 150 minutes par semaine. En comparaison avec le Liraglutide ou Saxenda® (3 mg/jour), le Semaglutide ou Wegovy® (2.4 mg/semaine) cause une perte pondérale au moins deux fois plus importante (-15.8% vs -6.4% après 68 semaines) (STEP 8) (6). Cette supériorité est probablement secondaire à une réduction plus marquée de l'apport calorique avec le Semaglutide (-35% vs -16%). Le rapport coût-efficacité est en faveur du Semaglutide (7). La perte de poids obtenue avec le Semaglutide est dose-dépendante (2.4 mg > 1 mg/semaine) (STEP 2) (5). Le nadir de poids est atteint vers la 60^e semaine de traitement (STEP 4) (8). En effet, lorsque le traitement est prolongé au-delà de 60 semaines, le poids ne diminue plus (STEP 5) (9). Comme avec tous les traitements de l'obésité, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids (deux tiers du poids perdu repris sur une année) (STEP 1) (10, 11). L'ampleur de la perte de poids est cohérente d'une étude à l'autre (aux alentours de 15%), quelle que soit la population étudiée (STEP 6) (12). Comme attendu, elle est plus faible chez les patients diabétiques de type 2 (-9.6%) (STEP 2). Un traitement hygiéno-diététique intensif au départ (réduction drastique de l'apport calorique à 1000-1200 kcal/jour pendant 8 semaines) n'augmente pas la perte pondérale cumulée (STEP 3) (13). Avec le Semaglutide, environ 85% des patients atteignent une perte de poids de 5% et un tiers une perte de poids de 20% ou plus! Certaines études suggèrent que la perte de poids serait plus importante dans le sexe féminin (14). Outre la perte de poids, le Semaglutide a montré un effet bénéfique sur la plupart des comorbidités associées à l'obésité. C'est notamment le cas pour le (pré)diabète sucré, mais aussi la dyslipidémie athérogène et l'hypertension artérielle. Aucune étude n'a rapporté l'utilisation du Semaglutide au-delà de 2 ans. Plus récemment, ces études STEP ont été complétées par deux études à visée cardiovasculaire. Dans la première étude (SELECT) (15), l'admini-

stration de Semaglutide à des sujets en obésité sans diabète mais en prévention secondaire a permis de réduire de 20% les événements cardiovasculaires (de 8% à 6.5%), en particulier les infarctus non-fatals (-28%). Le traitement par Semaglutide s'est accompagné d'une perte de poids (-9.4% vs 0.9% avec le placebo) et d'une amélioration de plusieurs paramètres de risque cardiovasculaire comme le périmètre abdominal, la tension artérielle, le profil lipidique et la CRP. Dans la seconde étude, l'administration de Semaglutide à des sujets en obésité sans diabète mais en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée a réduit la symptomatologie subjective évaluée par le questionnaire KCCQ-CSS et a augmenté la capacité physique mesurée par le gain de distance parcourue en 6 minutes (21.5 vs 1.2 mètres) (16). Le traitement de l'obésité par Semaglutide 2.4 mg (Wegovy®) est approuvé par la FDA et la EMA et recommandé par NICE.

TIRZEPATIDE

Le Tirzepatide est un peptide synthétique de 39 acides aminés dérivé du GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), une autre incrétine. La molécule se fixe au récepteur du GIP avec la même affinité que le GIP original mais aussi au récepteur du GLP-1 avec une affinité cinq fois plus faible que le GLP1 original (17). Comme pour le Semaglutide, la perte de poids résulte quasi exclusivement d'un effet satiétogène secondaire à la stimulation du GLP1-R au niveau de l'hypothalamus. L'administration se fait également par injection sous-cutanée à raison de 10 ou 15 mg par semaine. Les effets du Tirzepatide en association avec un traitement hygiéno-diététique ont été étudiés dans le traitement de l'excès de poids au cours du programme SURMOUNT (18). La population étudiée était non-diabétique, majoritairement blanche (plus de 70%) et féminine (plus de 60%) dans la majorité de ces études (sauf SURMOUNT 2) (19). Dans ce programme, plus de 80% des patients randomisés ont terminé l'étude. Le traitement hygiéno-diététique comprenait une réduction de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour associé à une activité physique de 150 minutes par semaine. Le Tirzepatide cause une perte pondérale d'environ 20% en 72 semaines (SURMOUNT 1) (20), soit une perte plus importante que le Semaglutide 2.4 mg/semaine (21). Cette supériorité ne semble pas secondaire à une réduction plus marquée de l'apport calorique avec le Tirzepatide. La perte de poids obtenue avec le Tirzepatide est dose-dépendante (15 mg > 10 mg >>> 5 mg/semaine) (SURMOUNT 1) (20). Le nadir de poids est atteint vers la 72^e semaine de traitement (SURMOUNT 4) (22). Comme avec tous les traitements de l'obésité, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids (moitié du poids perdu repris sur une année) (SURMOUNT 4). Comme attendu, la perte pondérale est plus faible chez les patients diabétiques de type 2 (-15%) (SURMOUNT 2) (19). Lorsqu'un traitement hygiéno-diété-

tique intensif (réduction de l'apport calorique quotidien à 1200 kcal pour les femmes et 1500 kcal pour les hommes) a permis d'obtenir une perte pondérale de plus de 5% en 12 semaines, l'administration de Tirzepatide pendant les 72 semaines suivantes cause une perte pondérale cumulée d'environ 25%. (SURMOUNT 3) (23). Avec le Tirzepatide, environ 90% des patients atteignent une perte de poids de 5% et une moitié une perte de poids de 20% ou plus (SURMOUNT 1) (20)! Outre la perte de poids, le Tirzepatide comme le Semaglutide a montré un effet bénéfique sur la plupart des comorbidités associées à l'obésité. Le Tirzepatide sera commercialisé pour le traitement de l'obésité sous le nom de Mounjaro® dans notre pays et Zepbound® aux EU. Le traitement de l'obésité par Tirzepatide est approuvé par la FDA et la EMA.

EFFETS SECONDAIRES

La sécurité de ces molécules a d'abord été testée dans le traitement du diabète sucré, notamment au travers des programmes SUSTAIN pour le Semaglutide et SURPASS pour le Tirzepatide (24). Les effets secondaires les plus fréquents sont essentiellement digestifs, rarement sérieux et souvent transitoires (nausées, vomissements, parfois constipation ou diarrhée). Une augmentation progressive de la dose permet de réduire voire d'éviter ces effets secondaires. Les effets secondaires graves sont beaucoup plus rares (pancréatite, lithiase biliaire et cholécystite) et peuvent également être favorisés par la perte de poids elle-même. Ces risques bien que réels restent faibles en valeur absolue ($\leq 1\%$ par an) (25). On estime que 1.7% de la population aux EU a reçu du Semaglutide au cours de l'année 2023 (26). Dès lors, il n'est pas étonnant que l'utilisation à grande échelle de ces molécules en particulier le Semaglutide (Ozempic® ou Wegovy®) ait conduit à mettre en évidence des problèmes plus rares encore, notamment une gastroparésie et un iléus fonctionnel. La gastroparésie a été associée à un risque potentiel d'inhalation bronchique dans le contexte opératoire ou en cas de sédation pour une exploration digestive haute. L'iléus a été rendu responsable de préparation colique insuffisante avec un risque d'échec de coloscopie (27). Plus récemment, l'attention a été attirée par le risque d'idées suicidaires (récemment infirmé) (28), de perte de cheveux, et de cancer thyroïdien (29) avec ces molécules. Ces risques sont actuellement évalués par les agences sanitaires.

MOLÉCULES DANS LE PIPELINE

Les nombreuses recherches en cours visent à augmenter encore la perte de poids induite par les GLP-1RAs et à améliorer la compliance des patients à ces traitements. Pour accroître la perte de poids, des molécules ciblant non seulement les récepteurs du GLP-1 et du GIP (double-

agoniste), mais aussi ceux du glucagon (tri-agoniste) sont en cours de développement. Le premier de cette famille, le Retatrutide, induit après 48 semaines une perte de poids de 24.2% vs 2.1% avec le placebo (30). Des double-agonistes (Cotadutide) ciblant les récepteurs du GLP-1 et du glucagon (31) ou des associations de GLP1-RA (Semaglutide) et d'analogues de l'amyline (Cagrilintide) (32) sont en cours de développement. Afin d'améliorer la compliance, la recherche s'oriente vers l'administration de molécules orales. Il s'agit dans ce cas soit de molécules peptidiques protégées de la dégradation gastrique (33) comme dans le Rybelsus® (Semaglutide oral destiné au traitement du diabète), soit de petites molécules synthétiques non-peptidiques (Glipton) (34) ciblant le récepteur au GLP-1. Enfin des formes injectables retard de GLP1-RA ont été testées à ce jour uniquement dans des études précliniques (35).

QUESTIONS OUVERTES

L'utilisation à grande échelle de cette classe thérapeutique n'est pas sans soulever de nombreuses questions. La première est bien sûr celle du coût. Aux EU, le coût de ce traitement est estimé à plus de 1000 € par mois. Si le produit ne devait pas être remboursé par la sécurité sociale en Belgique, il existe un risque que les individus qui en ont le plus besoin ne puissent y avoir accès pour des raisons financières (36). Si par contre il est remboursé, le coût serait difficile à supporter par la sécurité sociale vu la prévalence élevée de l'obésité dans notre pays (de l'ordre de 20% soit deux millions d'individus!). Ceci est d'autant plus vrai qu'à l'instar d'autres affections chroniques, le traitement de l'obésité doit se concevoir à long terme. En effet, dans toutes ces études, l'arrêt de la médication s'accompagne d'une reprise pondérale et d'un retour des comorbidités. Dès lors, une sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement sera inévitablement nécessaire, non seulement en fonction du poids, mais surtout en fonction des comorbidités et des bénéfices attendus, ceux-ci ayant été démontrés par des études cliniques. Comme la perte pondérale semble s'observer même en absence de traitement hygiéno-diététique, il existe un risque certain que les patients soient peu enclins à modifier en profondeur leur alimentation et leur niveau d'activité physique parallèlement à ces traitements (14). De plus, comme observé pour d'autres affections (notamment l'infection par le HIV), la mise à disposition d'un traitement efficace pourrait décourager la mise en place des mesures de prévention tant attendues (37). Ceci est particulièrement dommageable car l'obésité est clairement accessible à la prévention. A contrario, l'obésité une fois installée est particulièrement difficile à corriger. En outre, une alimentation saine est non seulement à même de prévenir l'obésité, mais aussi d'autres affections qui ne sont pas directement ou intimement associées à l'obésité,

comme c'est le cas pour le cancer. Au vu de l'ampleur de la perte de poids observée, qui est proche de celle induite par la chirurgie bariatrique (30%), la question de la place de ces molécules par rapport à la chirurgie bariatrique devra également être posée. Enfin, les bénéfices et les risques de l'utilisation de ces molécules à très long terme ne sont pas encore connus (sarcopénie, ostéoporose, carences nutritionnelles,...) (27).

RETOMBÉES NON-MÉDICALES

L'arrivée de ces médicaments a eu un impact non négligeable sur le plan financier et économique. Pour l'industrie pharmaceutique, en particulier Novo Nordisk et Eli Lilly, les retombées ont été favorables. En effet, l'action de ces fabricants a bondi respectivement de plus de 36% et de plus de 47%. Selon la presse financière, Novo Nordisk est devenu la première capitalisation boursière en Europe, dépassant LVMH et même celle du Danemark! A l'inverse, d'autres industries, notamment impliquées dans l'alimentation rapide, craignent de voir leur vente diminuer suite à l'introduction des GLP1-RAs. Les conséquences économiques pourraient être encore plus surprenantes. Ainsi, United Airlines a estimé que si chaque passager perdait 5 kg, elle pourrait économiser par an 80 millions de dollars de carburant pour ses avions!

RÉFÉRENCES

1. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, *et al.* The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr.* 2023; 118(3):614-626.
2. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(5):579-584.
3. Thissen JP. Le Liraglutide 3 mg (Saxenda): un nouveau médicament de l'obésité. *Louvain Med.* 2016; 135(6):359-363.
4. Ryan DH. Semaglutide for obesity: four STEPs forward, but more to come. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(5):252-254.
5. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, *et al.* Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 397:971-984.
6. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sorigo R, *et al.*; Investigators S. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(2):138-150.
7. Azuri J, Hammerman A, Aboalhasan E, Sluckis B, Arbel R. Liraglutide versus semaglutide for weight reduction—a cost needed to treat analysis. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2023; 31(6):1510-1513.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, *et al.* Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1414-1425.
9. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022; 28(10):2083-2091.
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11):989-1002.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, *et al.* Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2022; 24(8):1553-1564.
12. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, *et al.* Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022; 10(3):193-206.
13. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, *et al.* Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1403-1413.
14. Ruder K. At ObesityWeek, More Data and Questions About Semaglutide, Tirzepatide, and Retatrutide. *JAMA.* 2023; E1-E3.
15. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24):2221-2232.

PROBLÈMES DE DISPONIBILITÉ

L'engouement pour les GLP-1RAs dans le traitement de l'obésité, notamment aux EU où le Wegovy est déjà commercialisé, a engendré une rupture de stock dans plusieurs pays. Afin de garantir la poursuite de l'approvisionnement pour les patients diabétiques pour lesquels ces produits (Victoza®, Ozempic®, Rybelsus®, Trulicity®, Bydureon®) ont été mis sur le marché, le Ministre fédéral de la santé a rédigé un arrêté royal publié au Moniteur belge ce 14 novembre 2023. Celui-ci stipule que l'utilisation de ces GLP-1RAs est autorisée, comme précédemment acquis, dans la prise en charge du diabète sucré de type 2 avec un remboursement sous certaines conditions spécifiques. Dans le cadre du traitement de l'obésité, ces GLP-1RAs peuvent être initiés par des endocrinologues, uniquement chez des patients avec un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² ou supérieur ou égal à 30 kg/m² avec une comorbidité liée à l'obésité. Même si cet arrêté royal concerne tous les GLP-1RAs précédemment mentionnés, seuls le Liraglutide (Victoza®) et le Semaglutide (Ozempic®) ont été évalués dans le traitement de l'excès de poids, et encore à des posologies plus élevées (respectivement 3 mg/jour et 2.4 mg/semaine), que celles utilisées dans le diabète sucré. Cette mesure est temporaire jusqu'au 31 août 2024.

16. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, *et al.* Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389(12):1069-1084.
17. Campbell JE, Muller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschop MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab.* 2023 Sep 5;35(9):1519-1529.
18. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, *et al.* Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2023; 31(1):96-110.
19. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10402):613-626.
20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022; 387(3):205-216.
21. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2023; 24(3):e13543.
22. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, *et al.* Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024; 331(1):38-48.
23. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023; 29(11):2909-2918.
24. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Frontiers in endocrinology.* 2021; 12:645563.
25. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA.* 2023.
26. Couzin-Frankel J. Obesity meets its match. *Science* 2023, 382(6676):1227.
27. Ruder K: As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA.* 2023; 330(22):2140-2143.
28. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med.* 2024; 30(1):168-176.
29. Bezin J, Gouverneur A, Penichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, *et al.* GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2022; 46(2):384-390.
30. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023; 389(6):514-526.
31. Parker VER, Robertson D, Erazo-Tapia E, Havekes B, Phielix E, de Ligt M, *et al.* Cotadutide promotes glycogenolysis in people with overweight or obesity diagnosed with type 2 diabetes. *Nat Metab.* 2023; 5(12):2086-2093.
32. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, Lund MT, Rubino DM, Satylganova A, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2-4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *The Lancet.* 2021; 397(10286):1736-1748.
33. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, *et al.*; Investigators O: Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10403):705-719.
34. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, *et al.* Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipton for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 380(10):877-888.
35. d'Aquino AI, Maikawa CL, Nguyen LT, Lu K, Hall IA, Jons CK, *et al.* Use of a biomimetic hydrogel depot technology for sustained delivery of GLP-1 receptor agonists reduces burden of diabetes management. *Cell Rep Med.* 2023; 4(11):101292.
36. Waldrop SW, Johnson VR, Stanford FC. Inequalities in the provision of GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Nat Med.* 2024; 30(1):22-25.
37. Fallows E, Ells L, Anand V. Semaglutide and the future of obesity care in the UK. *Lancet.* 2023; 401(10394):2093-2096.

CORRESPONDANCE

Pr Jean-Paul Thissen
 Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
 Service d'Endocrinologie et Nutrition
 Avenue Hippocrate 10
 1200 Bruxelles
 jeanpaul.thissen@uclouvain.be

Gestion des pénuries des médicaments en diabétologie

Régis P Radermecker

Drug Shortage Management in Diabetology

Drug shortages are becoming increasingly common.

Diabetology is also highly affected. The reasons for these shortages are numerous and complex, and can occur at every stage of the drug supply chain. In addition to the extra costs, these shortages cause stress for patients and could lead to errors with harmful consequences.

Several ideas are currently being explored.

KEYWORDS

Diabetes, shortage, medicine

Les pénuries de médicaments sont de plus en plus fréquentes.

La diabétologie est également grandement affectée. Les raisons des pénuries sont multiples et complexes et peuvent apparaître à toutes les étapes du circuit du médicament. Outre le surcoût engendré, ces pénuries sont responsables de stress pour les patientes et de potentielles erreurs aux conséquences néfastes.

Des pistes de réflexion sont en cours.

La pénurie de médicaments en diabétologie est un problème préoccupant qui peut avoir des conséquences graves pour les personnes atteintes de diabète. Elle peut entraîner une interruption du traitement, une détérioration de la gestion de la glycémie et des complications de santé potentiellement graves. Ces différents aspects ont été repris dans un article récent (1).

Force est de constater que les pénuries de médicaments ne se limitent pas à la seule diabétologie et sont en croissante augmentation (2).

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la pénurie de médicaments en diabétologie. Parmi ceux-ci, on peut citer :

1. **Problèmes de production** : des difficultés rencontrées par les fabricants dans la production des médicaments diabétiques, tels que des problèmes techniques, des pannes d'équipement ou des problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement.
2. **Ruptures d'approvisionnement** : les médicaments peuvent être en rupture de stock en raison de problèmes d'approvisionnement en matières premières ou de difficultés logistiques (guerre, événements naturels comme un tremblement de terre par exemple), notamment lors du transport des médicaments.
3. **Décisions réglementaires** : des réglementations ou des restrictions de fabrication peuvent parfois entraîner des pénuries de médicaments en diabétologie. Cela peut se produire lorsqu'une usine de fabrication n'est pas en conformité avec les normes de qualité requises ou lorsqu'un médicament est retiré du marché pour des raisons de sécurité.
4. **Marché restreint** : certains médicaments diabétiques peuvent être moins disponibles en raison d'une faible demande sur le marché ou d'une concurrence limitée entre les fabricants. D'un autre côté on peut voir une demande accrue d'un médicament en raison de nouvelles preuves de son efficacité. Dans ce cas, la demande excède le pool de médicaments disponible dans le pays qui est réglementée par la notion de contingentement.
5. **Retrait du marché** : soit la firme commercialisant le médicament la retire pour des raisons économiques (faible rendement) soit les autorités prennent la décision pour des raisons de sécurité et/ou de souci de qualité.

La gestion de la pénurie de médicaments en diabétologie est complexe et nécessite une coordination entre les fabricants, les professionnels de santé, les autorités réglementaires et les patients.

Voici quelques mesures qui peuvent être prises pour atténuer les effets de la pénurie :

1. **Communication** : il est essentiel que les autorités sanitaires, AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) et les fabricants informent rapidement les professionnels de santé et les patients des problèmes d'approvisionnement et des mesures prises pour y remédier.
2. **Substitutions** : lorsque cela est possible et sûr, les professionnels de santé peuvent envisager des substituts thérapeutiques pour les médicaments en rupture de stock.
3. **Gestion des stocks** : les hôpitaux et les pharmacies doivent mettre en place des procédures pour gérer les stocks de médicaments diabétiques et éviter le gaspillage. Néanmoins, cet aspect engendre un surcoût supplémentaire (1).
4. **Priorisation des patients** : en cas de pénurie grave, il peut être nécessaire de prioriser l'accès aux médica-

ments diabétiques en fonction de la gravité de la maladie et des besoins individuels. Ces notions peuvent être mises en place rapidement par les autorités belges (AFMPS) via la création d'une task force comme cela a été fait pour la pénurie de sémaglutide injectable (3).

Il est également important d'encourager la recherche et le développement de nouvelles options de traitement pour diversifier l'approvisionnement en médicaments diabétiques et réduire la dépendance à l'égard de certains produits spécifiques venant d'autres pays.

En conclusion, la pénurie de médicaments en diabétologie est un problème sérieux qui nécessite une attention et une action coordonnées. Il est essentiel de mettre en place des mesures pour minimiser les impacts sur la santé des patients diabétiques et travailler à long terme sur des solutions visant à éviter de futures pénuries. Cela doit bien entendu impliquer tous les acteurs concernés.

RÉFÉRENCES

1. Goncette V, Radermecker R. Médicaments indisponibles : une fatalité? Rev Med Liege. 2024; 79: 23-28.
2. Hyde R. Europe faces worsening medicine shortages. Lancet. 2020; 395:481-2.
3. https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments

Conflits d'intérêts :

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt avec le présent résumé de sa présentation pour le Congrès UCL d'Endocrinodiabétologie 2024

CORRESPONDANCE

Pr Radermecker, MD PhD
CHU Liège
Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques
Avenue de L'Hôpital 1, B- 4000, Liège, Belgium
Pharmacologie clinique, Liège Université;
Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM),
B- 4000, Liège, Belgium
<https://orcid.org/0000-0002-2866-8171>

Obésité : pluri et interdisciplinarité

Pauline Gérard¹, Audrey Goffaux²

Obesity: multi and interdisciplinarity

This article summarizes the most relevant messages shared at the annual symposium of RESUMES asbl (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) on obesity. This theme was addressed through 10 disciplines, including pediatrics, neurology, internal medicine, dietetics, etc. In Belgium, 15.9% of adults are obese, which means that every healthcare professional is regularly confronted with the consequences of obesity. This article attempts to review obesity in its multiple dimensions and in a practical way.

KEYWORDS

Obesity, overweight, malnutrition, body mass index, multidisciplinary, interdisciplinarity

Cet article synthétise les messages les plus pertinents partagés lors du symposium annuel de RESUMES asbl (Réseau Multidisciplinaire d'Échange Scientifique) consacré à l'obésité. Ce thème a été abordé à travers 10 disciplines telles que la pédiatrie, la neurologie, la médecine interne, la diététique, ... En Belgique, 15,9% des adultes sont obèses, menant chaque professionnel de santé à être régulièrement confronté aux conséquences de l'obésité que cet article tente de revoir dans ses multiples dimensions et de façon pratique.

ORATEURS

Françoise Piéret¹, Audrey Loumaye², Michel Ponchon³, Pascale Cornette⁴, Christine De Gryse⁵, Zoé Ouchinski⁶, Viridiana Grillo⁷, Stéphanie Tylleman⁸, Philippe Vansteenkiste⁹, Thomas Orban¹⁰, Ariane Gerkens¹¹, Clotilde Roy¹², Etienne Tys¹³, Véronique Leclercq¹³

1. Neurologie, Cliniques de l'Europe - Site Sainte Elisabeth B-1180 Uccle
2. Endocrinologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
3. Endocrinologie-diabétologie, Clinique Saint Jean, B-1000 Bruxelles
4. Gériatrie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
5. Médecine générale, B-1020 Bruxelles
6. Pédiatrie, LiOde, B-1160 Auderghem
7. Diététique, Maison médical Jean Jaures, B-1030 Bruxelles
8. Diététique, Centre paramédical Dietconsult, B-1180 Bruxelles
9. Psychiatrie, B-1060 Bruxelles
10. Alcoologie, cabinet GÉNÉAL, B-1180 Bruxelles
11. Gastro-entérologie, For.Med, B-1170 Bruxelles
12. Cardiologie, Clinique Saint-Pierre Ottignies, 1340 Ottignies
13. Kinésithérapie avec spécialisation en uro-gynécologie, Acacias Health Center, B-1180 Bruxelles

INTRODUCTION

Pour le deuxième symposium annuel de l'asbl RESUMES, organisé le 20 janvier 2024, pas moins de 150 prestataires de soins se sont réunis autour d'un thème commun, celui de l'obésité. L'enjeu de santé publique est de taille puisqu'il est attendu que le nombre de patients obèses dans la population devrait être de 1,5 milliard globalement en 2030.

La prévalence de l'obésité, maladie chronique et grave, ne cesse d'augmenter au cours des années, surtout dans les pays industrialisés. Il existe des prises en charge adaptées pour de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires comme le tabac, l'hypertension. Pour l'obésité nous ne disposons pas encore de suffisamment de traitements efficaces à long terme. Une prise en charge pluridisciplinaire fait en tout cas l'unanimité, poussant au partage de connaissance sous le prisme de différentes disciplines. Les messages relevant des diverses interventions sont résumés ci-dessous.

MOTS-CLÉS ►

Obésité, surpoids, malnutrition, indice de masse corporelle, pluridisciplinarité, interdisciplinarité

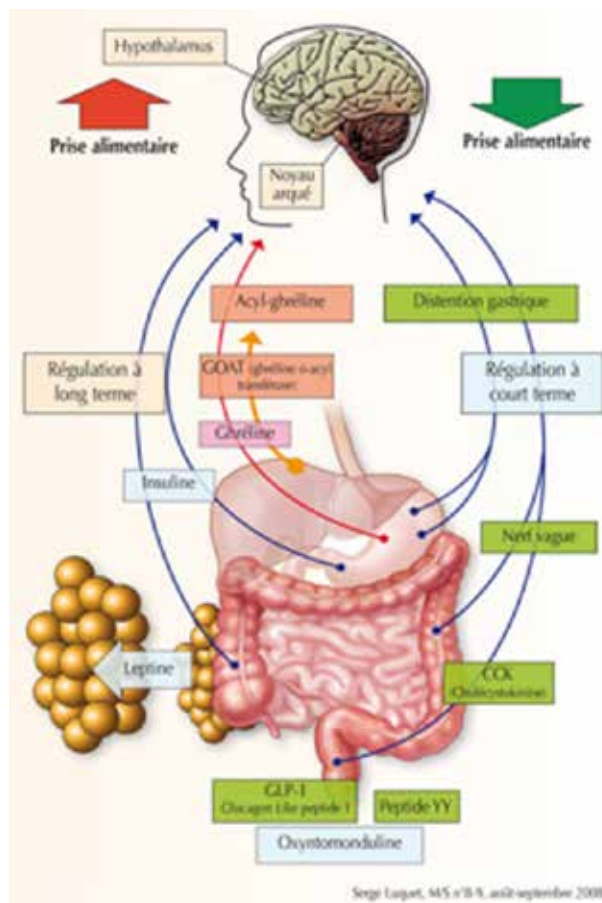
*Les auteurs remercient les Docteurs Audrey Bonnelance et Thomas Orban pour leur relecture.

NEUROLOGIE

Quel rôle du cerveau dans l'obésité ? Le cerveau est le maillon central de la régulation de l'homéostasie énergétique, menant à l'obésité en cas de dysfonction. Le développement et le maintien de l'obésité impliquent une perturbation des axes de communication entre le cerveau, le tractus digestif et le tissu adipeux, caractérisée par une dysrégulation du système homéostatique et du système de la récompense.

Cette régulation repose sur le fonctionnement de différentes structures et hormones, agissant à court (ghréline, cholécystokinine, GLP-1, peptide YY) et à long terme (leptine, insuline) (1). Le premier relais des informations est le noyau arqué, situé au niveau de l'hypothalamus. C'est un point de convergence et une zone privilégiée qui permet le passage des hormones périphériques, ouverture rendue possible par la plasticité des tanycytes et la présence de capillaires fenestrés (2). Ces facteurs agissent sur la production de mélanocortine qui se fixe sur des récepteurs MC4R qui contrôle directement la balance homéostatique. Ce signal permet alors une modulation en fonction de l'état de jeûne ou de satiété. Une perturbation

FIGURE 1. LA RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE À COURT TERME ET À LONG TERME (1) COYRIGHT ?PAS DE COYRIGHT RETROUVÉ



de ces mécanismes va donc conduire à un déséquilibre énergétique menant à l'obésité.

En plus du noyau arqué de l'hypothalamus (faim homéostatique), il faut noter le rôle du circuit de la récompense, localisé dans le système mésolimbique et dans le cortex préfrontal/orbitofrontal. Ce circuit est en interconnexion avec d'autres structures corticales telles que l'amygdale et l'insula qui jouent un rôle dans le contrôle émotionnel de la prise alimentaire (faim hédonique).

Outre les mécanismes cérébraux complexes impliqués dans le développement de l'obésité, celle-ci est également à l'origine de complications du système nerveux. Les complications neurologiques de l'obésité sont surtout liées à l'obésité abdominale plutôt qu'à l'excès de poids en tant que tel (BMI). Parmi les complications fréquentes, on retrouve l'AVC ischémique, la neuropathie des petites fibres (conséquence du syndrome métabolique donnant des pieds douloureux brûlants ou glacés avec un examen clinique normal), le pseudotumor cerebri (hypertension intracrânienne idiopathique), l'atrophie corticale avec risque de démence ainsi que le syndrome des apnées obstructives du sommeil.

Heureusement, l'avancement dans la compréhension des mécanismes de régulation du poids ouvre la voie vers des thérapies pharmacologiques (ciblant par exemple le récepteur MC4R ou de la leptine) et des thérapies innovantes tel que la neuromodulation, permettant d'éviter ces nombreuses complications. Bien évidemment, la prise en charge de l'obésité ne s'arrête pas aux portes du cerveau et nécessite également une approche cognitivo-comportementale.

ENDOCRINOLOGIE

Parmi les traitements de l'obésité, outre la neuromodulation, la piste hormonale semble encourageante. Pour un patient avec un BMI de plus de 30 kg/m² sans comorbidité, ou un BMI de plus de 27 kg/m² avec comorbidité(s), ayant déjà appliqué des mesures hygiéno-diététiques durant plus d'un an, les analogues du GLP-1 sont une solution potentielle. Ces traitements sont satiétogènes et permettent, en diminuant la prise alimentaire, une perte de poids en moyenne de 15% (jusqu'à 25% pour un triple agoniste GLP-1/GIP/glucagon) (3). Les patients ainsi traités nécessitent malgré tout une prise en charge pluridisciplinaire car ces produits n'agissent pas sur la qualité de l'alimentation ni sur d'éventuels troubles alimentaires.

En pratique, ces traitements ne sont pas remboursés par la mutuelle et représentent une dépense de 100 à 250 euros par mois à la charge du patient. Ils se montrent efficaces chez environ deux tiers des patients et réduisent les complications associées à l'obésité telles que le diabète

sucré ou le syndrome des apnées du sommeil. Par contre, sans changement en profondeur du comportement alimentaire, le risque de reprise est grand à l'arrêt du traitement. Les effets secondaires principaux sont les nausées et les troubles du transit, provoquant parfois l'arrêt précoce du traitement. Moins fréquemment, on peut observer l'apparition de lithiases biliaires ou de pancréatite aiguë.

Avant de traiter un patient en obésité par un analogue du GLP-1, certaines pathologies endocriniennes doivent être exclues ! En effet, beaucoup d'hormones, provenant du tube digestif, du pancréas, du foie et du tissu adipeux... influencent la prise de poids (4). C'est le cas par exemple du cortisol dont l'élévation est marquée en cas de stress et qui peut ainsi provoquer une prise de poids. L'hypercorticisme (syndrome de Cushing) en tant que tel est une pathologie rare mais essentielle à diagnostiquer compte tenu de l'importante morbi-mortalité associée. Le diagnostic peut se faire cliniquement, sur base d'un phénotype évocateur : obésité abdominale, amyotrophie des membres inférieurs, faciès lunaire, bosse dans la nuque, hypertension artérielle, ... La recherche se fait par dosage de la cortisolurie de 24h, en restant vigilant au pseudo-Cushing, résultant d'une obésité extrême et bien plus fréquent que le syndrome de Cushing lui-même.

Une dysfonction de la thyroïde est souvent suspectée par les patients pour expliquer une prise de poids. En effet, une TSH trop élevée peut faire évoquer une hypothyroïdie primaire qui doit être confirmée par un dosage de la T4 et des anticorps anti-TPO. Si la concentration de la T4 est normale, il ne faut pas trop vite traiter, l'augmentation isolée de TSH pouvant être la conséquence de l'obésité. Moyennant le traitement de l'hypothyroïdie, on peut s'attendre à une perte de 5% du poids.

Enfin, l'hypogonadisme lié à la ménopause peut s'accompagner d'une prise pondérale de l'ordre de 3 kg avec une augmentation du tour de taille. L'hormonothérapie ne prévient pas de la prise de poids ni des modifications corporelles car elles sont à mettre en rapport avec les taux de FSH et non ceux des oestrogènes. Chez l'homme, l'hypogonadisme peut être la conséquence de l'excès de poids (hypogonadisme fonctionnel). Il peut alors contribuer à la baisse de la libido, à une augmentation de la masse grasse et un risque de diabète. Cet hypogonadisme est réversible avec la perte de poids.

N'oublions donc pas que l'obésité elle-même peut provoquer des désordres hormonaux telle qu'une majoration de la TSH, un hypercorticisme ou un hypogonadisme. Ce n'est pas parce que la prise de sang est anormale qu'il faut se jeter sur la prescription, mais plutôt se demander si l'anomalie est la cause ou la conséquence de l'obésité.

GÉRIATRIE

Chez la personne âgée, il est difficile d'aborder l'obésité lorsque l'on est habitué à parler de dénutrition en gériatrie ! Or l'obésité est également une forme de malnutrition. Mais quelles sont les spécificités de l'obésité en gériatrie ?

La particularité en gériatrie, c'est qu'on ne parle pas de surpoids. Il est donc normal d'observer un BMI entre 25 et 29,5 kg/m² chez la personne âgée. L'obésité, selon la définition de l'OMS, concerne les personnes ayant un BMI > 30 kg/m². Sa prévalence diminue avec l'âge, surtout après 80 ans. Cependant, le BMI est une mauvaise façon de détecter l'obésité chez la personne âgée. Avec les années, la masse maigre diminue tandis que la masse grasse augmente avec un pic vers 60-70 ans pour ensuite se redistribuer vers 70 ans. Il est important de distinguer un patient obèse depuis longtemps de celui qui le devient avec l'âge.

Cette diminution de la masse maigre et surtout de la masse musculaire, provoquant une diminution des performances physiques, s'appelle la sarcopénie. La sarcopénie peut commencer dès l'âge de 30 ans. Elle touche environ 50% des personnes âgées de plus de 80 ans. On peut lutter contre la sarcopénie grâce à une alimentation équilibrée et une activité physique régulière.

Ces deux notions, obésité et sarcopénie, permettent d'introduire le concept d'obésité sarcopénique, désignant ainsi des personnes en obésité présentant une perte musculaire. Chez ces patients, le BMI n'est pas un paramètre fiable pour détecter cette forme d'obésité, car il ne tient pas compte de la composition corporelle.

Notons que l'obésité en gériatrie est parfois considérée comme un facteur protecteur (« obesity paradox ») (5). En réponse à certains facteurs hormonaux et mécaniques, la personne en excès de poids augmente sa masse osseuse, diminuant ainsi les risques de fractures et d'ostéoporose. De plus, ces patients auraient un moindre risque de mortalité et se verraient davantage protégés face à une maladie aiguë.

Malgré ces effets protecteurs, l'obésité reste néanmoins un facteur de risque de fragilité et de déclin fonctionnel associé à une majoration du besoin d'aide dans les activités quotidiennes et de multiples complications. Parmi ces complications, on compte le syndrome métabolique, les neuropathies et artériopathies périphériques, le syndrome des apnées du sommeil causant parfois des troubles cognitifs, certains cancers, l'arthrose, l'incontinence urinaire et la démence.

Compte tenu de toutes ces particularités de l'obésité chez la personne âgée, quelle est la prise en charge à proposer ? Tout d'abord, il est nécessaire de garder en tête les objec-

tifs thérapeutiques propres à la gériatrie : l'amélioration de la qualité de vie et des capacités physiques permettant d'accroître l'indépendance. Une fois ces objectifs déterminés, l'accompagnement dans cette perte de poids est primordial. En effet, maigrir en gériatrie implique une diminution de la masse grasse (75%) mais également de la masse maigre (25%). Or la réduction de masse maigre augmente la mortalité. On ne s'acharnera donc pas à faire maigrir une personne âgée au BMI < 30 kg/m² ou à mettre une personne âgée au régime pour diminuer les complications d'une obésité survenue plus tôt. Si la perte de poids est indiquée, il faut accompagner le patient, offrir un apport en protéines suffisant (1g/kg/jour au minimum) et stimuler le maintien de la masse maigre par des exercices physiques contre résistance.

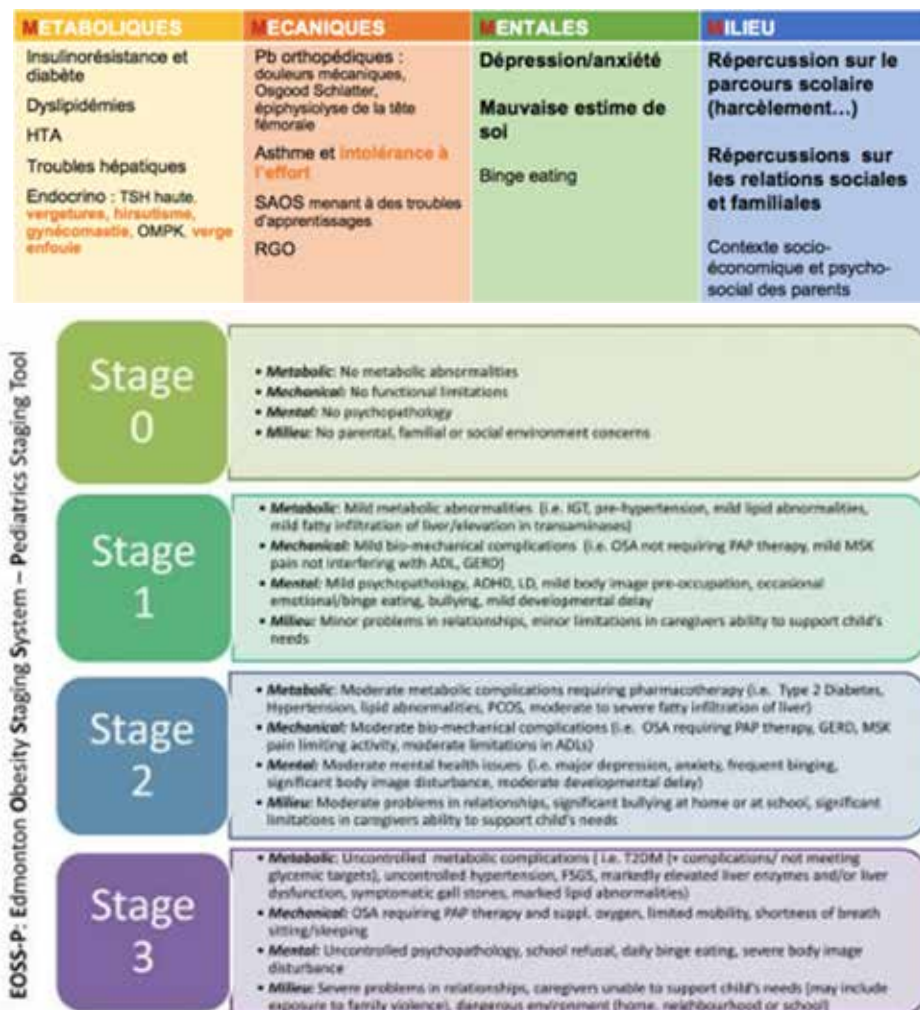
PÉDIATRIE

En Belgique, à l'autre extrême de l'âge, 19% des enfants sont en surpoids et 6% sont obèses (6). Tous ne deviennent pas obèses, mais cela nous rappelle que la prévention

de l'obésité commence dès le plus jeune âge : un enfant allaité aura moins de chance de devenir obèse plus tard par exemple. Mais que faire en médecine générale ? En tant que soignant, il est important de réaliser une mesure systématique du poids et de la taille de l'enfant, peu importe sa corpulence ! En appliquant ces valeurs sur les courbes de croissance, on peut détecter un rebond d'adiposité précoce, facteur de risque d'obésité à l'âge adulte, ainsi que réaliser des projections jusqu'à l'âge de 18 ans.

Mais que faire si ces courbes sont anormales ? Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une obésité commune, liées à des prédispositions génétiques ainsi que des facteurs environnementaux. Dans 5% des cas, on observe une obésité rare, liée à une tumeur ou à son traitement, ou encore à un syndrome génétique (Prader-Willi, syndrome de ROHHAD). Ces obésités rares sont précoces, sévères et fulgurantes. Dans 3% des cas, l'obésité s'inscrit dans le cadre d'une endocrinopathie telle que l'hypothyroïdie ou la maladie de Cushing. Une endocrinopathie associe une prise de poids avec un ralentissement de la croissance

FIGURE 2 ET 3. EDMONTON OBESITY STAGING SYSTEM – PEDIATRICS STAGING TOOL (7) COPYRIGHT © 2016, PULSUS GROUP INC. ALL RIGHTS RESERVED



staturale. Ces deux derniers cas nécessitent une prise en charge spécifique.

Face à une obésité commune, il est important de questionner l'enfant sur ses habitudes alimentaires, les conditions du repas, son activité physique, son sommeil. Un enfant qui mange devant la télévision aura un réflexe de satiété tardif et une tendance à moins bien mâcher la nourriture par exemple. La prise en charge passe systématiquement par une discussion diététique, en adressant les remarques de façon positive et en rappelant l'importance que toute la famille s'applique : on mange à table en famille, sans écrans, et on mange bien.

Par ailleurs, l'évaluation des conséquences et des comorbidités liées à l'obésité de l'enfant est primordiale. La classification EOSS (7) reprend ces complications d'un point de vue métabolique, mécanique, psychosocial/mental ainsi que environnemental/milieu. Sur base de cette classification, on distingue quatre stades selon la présence ou l'absence de certaines comorbidités. Le stade 0 correspond à l'absence de comorbidités par exemple, alors que le stade 3 correspond à la présence d'une complication sévère dans au moins une des catégories. Les deux premiers stades seront pris en charge par le médecin généraliste et un diététicien (10 séances remboursées sur 2 ans), alors que les deux derniers nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire remboursée par l'INAMI.

DIÉTÉTIQUE

Mais en quoi consiste la prise en charge diététique de l'obésité ? Un suivi diététique ne se limite pas à la mise en place de régimes. En effet, ceux-ci ne fonctionnent pas à long terme et ont tendance à produire une reprise de poids. Le but n'est pas de manger moins mais de mieux manger. La perte de poids n'est donc pas le seul objectif : on travaille avant tout pour le bien-être et la qualité de vie du patient. Il faut conserver le plaisir de manger et éviter d'ajouter du stress sur l'alimentation. Il n'y a pas de mode alimentaire idéal pour perdre du poids mais des principes généraux existent (BASO 2020) (8) :

- ▶ diminuer la densité énergétique des aliments et des boissons en faveur d'aliments à haute densité nutritionnelle ;
- ▶ privilégier la consommation de céréales complètes, fruits, légumes, légumineuses, fruits à coques et graines ... ;
- ▶ remplacer les glucides raffinés par des céréales complètes ;
- ▶ remplacer les acides gras saturés et trans par des acides gras insaturés (poissons, huiles, noix, avocats...)

- ▶ consommer quotidiennement des produits laitiers ou des produits alternatifs avec calcium (2x/jour).
- ▶ boire en quantité suffisante (2L par jour), éviter la consommation de boissons alcoolisées et sucrées ;
- ▶ manger régulièrement : il est normal d'avoir faim et de manger toutes les 3-4 heures, utiliser des collations saines ;
- ▶ utilisation de techniques de cuisson saines (préservation de la qualité des aliments)

Concrètement, lors de la consultation diététique, il convient de rechercher la méthode la plus adéquate pour le patient afin de préserver un plaisir alimentaire, de déconstruire d'éventuelles croyances et restrictions cognitives ainsi que de le reconnecter à ses sensations alimentaires/gustatives. Par cet accompagnement, le but est de retrouver le poids d'équilibre du patient, c'est-à-dire le poids que l'on maintient quand on mange selon ses sensations alimentaires.

PSYCHIATRIE

Les croyances et restrictions précédemment évoquées sont bien connues des psychiatres ! Elles font partie des raisons cognitives de l'échec des régimes, pratique que l'orateur ne conseille pas non plus.

Les raisons de l'échec des régimes sont multiples et bien évidemment spécifiques à chaque patient. Cependant, il est possible de dégager plusieurs grands concepts tels que la difficulté face à la multiplicité des modèles théoriques. En effet, les régimes sont multiples et contradictoires, n'offrant pas un cadre nutritionnel rassurant.

Par ailleurs, ces restrictions alimentaires sont souvent associées à la croyance du "tout ou rien". Le patient essaye de respecter les règles à 100% et lorsque cela ne fonctionne pas, il y a une perte de contrôle. Plus il y a de règles à respecter, plus il y a de risque d'échec !

De plus, ces changements alimentaires s'associent d'un déniement du corps, le sujet n'écoute plus ses repères corporels et va même aller jusqu'à se dévaloriser face à des objectifs semblant irréalistes et inatteignables. Ce déniement du corps fait parfois écho à des traumatismes vécus par le passé, ayant poussé l'enfant à nier ses propres besoins (maltraitance, incompetence émotionnelle des parents). Un régime, vécu comme une contrainte, peut rappeler ces douleurs passées et provoquer une résistance.

Il est donc essentiel de considérer l'individu dans son ensemble et de ne pas catégoriser une personne en obésité comme une personne faible et sans caractère. L'âge d'apparition de l'obésité peut parfois suggérer un

traumatisme ou des angoisses sous-jacentes qui valent la peine d'être explorés ! L'écoute du patient permettra de connaître son vécu, de mieux comprendre ce qui l'a mené vers une situation d'obésité pour ensuite l'orienter vers une prise en charge adaptée en gardant en tête que l'objectif perte de poids n'est peut-être pas l'objectif principal.

ALCOOLOGIE

Que ce soit chez le psychiatre ou chez l'alcoologue, les patients présentant un mésusage d'alcool sont à risque d'obésité étant donné le contenu calorique de ces boissons. En effet, 1g d'alcool équivaut à 7kcal contre 4kcal pour 1g de sucre, ce qui induit un stockage d'énergie sous forme de graisse. Paradoxalement, certains patients prenant du poids suite à la consommation d'alcool sont en réalité dans un état de malnutrition. L'ingestion de grandes quantités de boissons alcoolisées provoque une sensation de satiété mais n'apporte cependant aucun nutriment à notre organisme. Cela dérégule l'alimentation avec un risque de mauvaises habitudes alimentaires, ce qui peut à terme entraîner un amaigrissement chez les personnes ayant une consommation importante d'alcool.

Un deuxième lien entre l'obésité et l'alcool est le risque d'atteinte hépatique. Celle-ci se manifeste d'abord par de la stéatose, avec un risque d'évolution vers la fibrose et enfin la cirrhose. La maladie alcoolique du foie s'appelle *alcohol-related liver disease* (ALD) alors que l'atteinte hépatique liée au surpoids est appelée *metabolic dysfunction associated steatotic liver disease* (MASLD). L'obésité est corrélée à une augmentation de l'incidence de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH ou MASLD/MetALD), multipliée par sept, avec les risques associés cardio-vasculaires et métaboliques tel que le diabète de type 2. L'association de la MASLD et de l'ALD est appelée MetALD

Il est également impossible de parler d'alcool et d'obésité sans aborder le sujet de la chirurgie bariatrique, en particulier du bypass gastrique. Le risque d'alcoolodépendance est beaucoup plus rapide chez un patient ayant bénéficié d'un bypass que chez un patient avec un estomac non opéré (9). Cela s'explique par l'absorption plus rapide de l'alcool, vu l'absence de métabolisation dans l'estomac by-passé. Ceci génère une montée en flèche de l'alcoolémie. Il est classique de considérer qu'un verre d'alcool en vaut deux ou trois chez le patient by-passé (10). De plus, l'hyperphagie tout comme l'alcool entraînent la sécrétion de dopamine, neurotransmetteur largement impliqué dans les processus addictifs. Une règle que l'on pourrait retenir pour les patients by-passés, c'est de leur suggérer zéro alcool !

C'est pour ces raisons qu'il n'est pas recommandé d'effectuer un bypass chez les patients présentant initialement une consommation d'alcool problématique, au risque de provoquer une dépendance en post-opératoire. Pour détecter ces patients, le test PETH est une éventuelle solution. Cette mesure reflète la consommation d'alcool sur les 3 à 6 dernières semaines, mettant en évidence une consommation chronique ou l'abstinence du patient. Un score au-delà de 200 est signe de consommation d'alcool problématique. Cette analyse du PETH peut être réalisée en période pré-opératoire pour ainsi éviter d'opérer les personnes à risque d'alcoolodépendance.

GASTRO-ENTÉROLOGIE

En dehors de la chirurgie bariatrique et des médicaments, il existe des pistes en gastro-entérologie pour traiter l'obésité. La plus répandue est la mise en place par voie endoscopique d'un ballon intra-gastrique (11). Ce traitement peut être proposé au patient souffrant d'obésité, mais doit être vu comme une aide à la perte de poids, un catalyseur à un changement dans le mode de vie, lequel est indispensable à la réussite du traitement !

Cette technique du ballon intra-gastrique permet d'éviter les carences alimentaires, contrairement à la chirurgie bariatrique. Son efficacité a été démontrée avec une perte moyenne de 16 kg en 6 mois, par l'association de différents mécanismes :

- ▶ satiété précoce à court terme par action sur l'hyperphagie ;
- ▶ satiété précoce à moyen et long terme par augmentation de la compliance gastrique, activation du nerf vague et du tractus solitaire ainsi que la régulation hormonale de l'appétit ;
- ▶ action sur les grignotages par ralentissement de la vidange gastrique.

Il existe plusieurs types de ballons sur le marché, qui se distinguent par remplissage (eau/air), le volume (400-800ml), le revêtement (silicone ou polyuréthane) et la durée de pose (3 mois à 1 an). Avant la mise en place, l'établissement du profil psychologique du patient est nécessaire pour confirmer l'absence de comorbidité psychiatrique et de troubles du comportement alimentaire. Il est également important de s'intéresser au(x) traitement(s) du patient, ses comorbidités, ses antécédents et ses allergies. En effet, un patient ayant subi une chirurgie abdominale lourde, un patient sous traitement chronique majorant le risque de saignement ou encore un patient allergique au revêtement du ballon ne pourra pas bénéficier de ce procédé.

En favorisant la perte de poids, on diminue le risque de certaines affections gastro-entérologiques. L'obésité est un facteur de risque pour diverses affections œsophagiennes telles que le reflux gastro-œsophagien, principalement lié à de l'obésité abdominale, pouvant s'associer à une œsophagite érosive, ainsi que l'œsophage de Barrett et l'adénocarcinome de l'œsophage (12). Au niveau intestinal, on observe chez le patient obèse une majoration du risque de pathologie inflammatoire intestinale, avec une réponse sub-optimale aux traitements (13), ainsi que du cancer colorectal (14) et de ces récurrences, liées à l'inflammation chronique et l'hyperinsulinisme.

CARDIOLOGIE

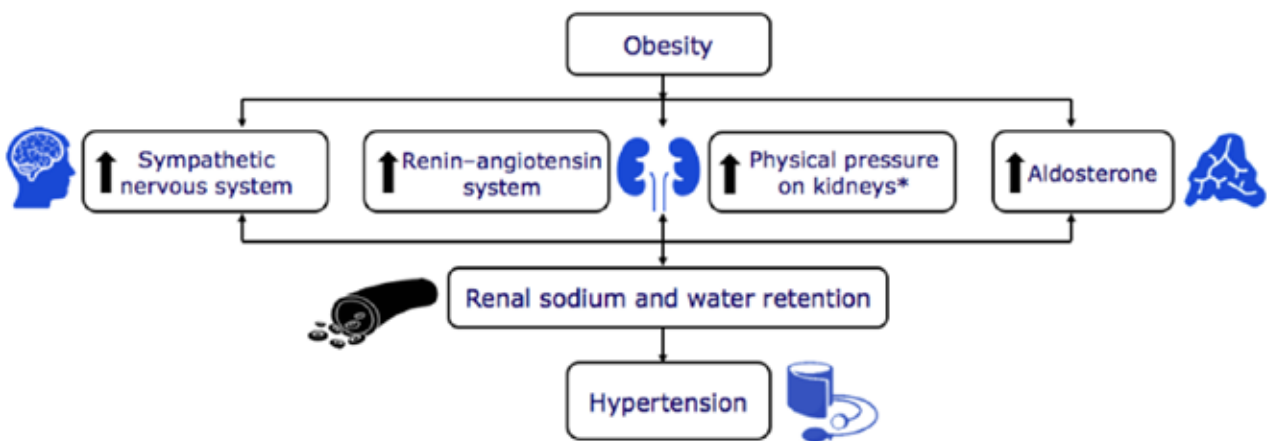
Quels sont ces risques cardiovasculaires associés à l'obésité ? Ce sont la génétique et l'environnement notamment alimentaire qui induisent une augmentation des adipocytes et donc l'obésité. Ces adipocytes dysfonctionnels vont entraîner par différents mécanismes des conséquences directes et indirectes sur les pathologies cardiovasculaires. Petit à petit apparaissent des comorbidités telles que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'insulinorésistance, l'intolérance glucidique, un état pro thrombotique... Ces facteurs de risque sont ensuite respon-

sables de maladies cardio-vasculaires à proprement parler comme l'insuffisance cardiaque, la fibrose myocardique, l'arythmie ou encore l'infarctus du myocarde, lesquelles impactent le pronostic vital et fonctionnel du patient. Cette augmentation de morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient en obésité est liée au BMI par différents mécanismes que nous allons développer ci-dessous.

Pour ce qui est de l'athérosclérose, dont l'obésité est un facteur de risque modifiable au même titre que le tabac, elle est liée à une dysfonction de l'endothélium, qui génère l'expression de molécules d'adhésion et la formation de cellules spumeuses. Le tissu adipeux, malade, produit toute une série de facteurs, notamment pro-inflammatoires (15), induisant une inflammation systémique au niveau des cellules endothéliales, hépatiques, musculaires et pancréatiques. Cette inflammation du tissu endothélial majore le risque de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires.

La prévalence d'hypertension artérielle augmente également avec le BMI (16) et ce par divers mécanismes : hausse de l'activation du système nerveux sympathique, élévation de la pression au niveau rénal, augmentation de l'activation du système rénine-angiotensine et majoration de la sécrétion d'aldostérone.

FIGURE 4. OBÉSITÉ ET HYPERTENSION - MÉCANISMES SOUS-JACENTS, LIBRE ADAPTATION DE (16) COPYRIGHT © 2010, JANSEN, P.M., DANSER, J.A.H., SPIERING, W. ET AL.

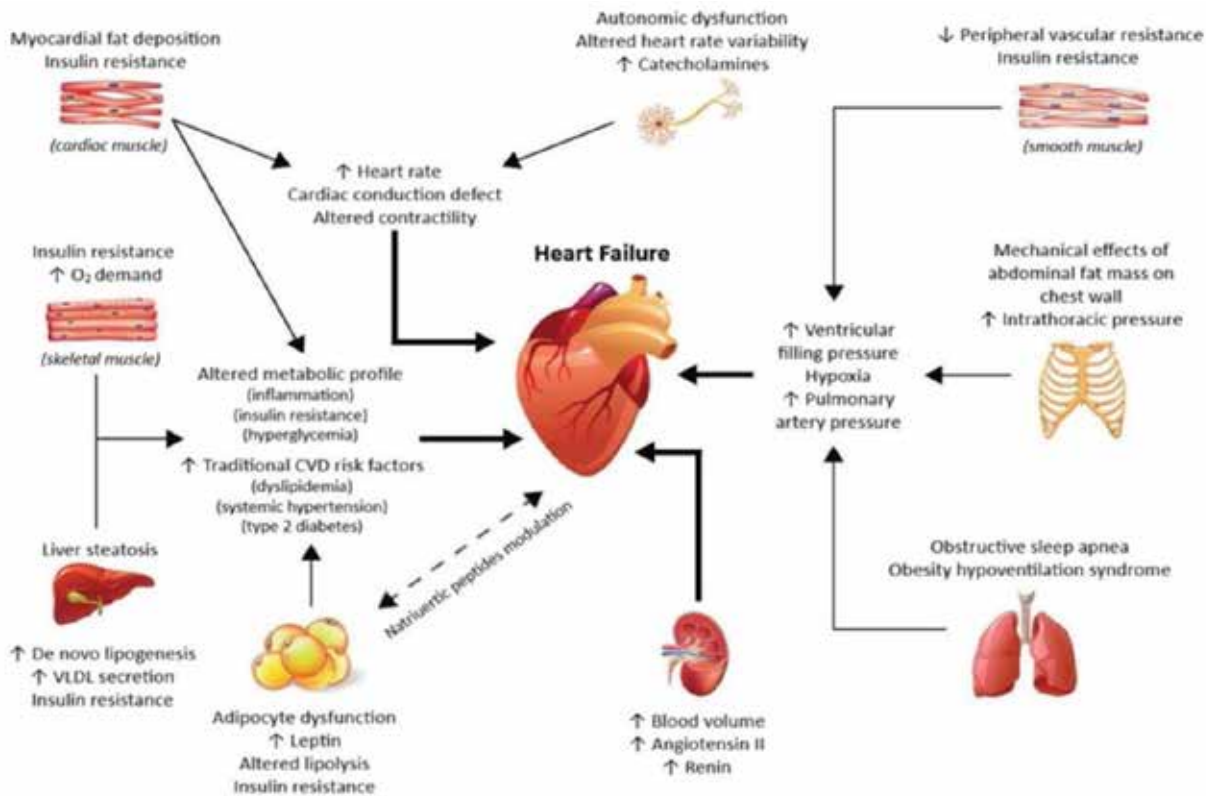


*Renal medullary compression by excessive adipose tissue and also by glomerular injury, further increasing renal tissue pressure

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

L'insuffisance cardiaque ne fait pas exception aux victimes de l'obésité, son incidence augmente au cours du temps chez le patient obèse (17). Les liens entre obésité et insuffisance cardiaque sont complexes, impliquant différents mécanismes et organes.

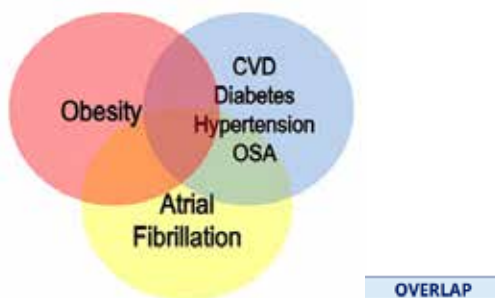
FIGURE 5. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE PATIENT OBÈSE (17) COPYRIGHT © 2017, TAYLOR & FRANCIS LTD.



Enfin, il existe également une association entre l'obésité et la fibrillation auriculaire (18) ainsi que différentes pathologies liées au poids telles que les apnées du sommeil. Le risque d'arythmie chez ces patients s'explique par l'augmentation de la graisse péri-cardiaque, le « remodeling » atrial, l'apparition de fibrose, la conduction anormale et la mauvaise contractilité de l'oreillette. Il est dès lors bénéfique de proposer au patient en fibrillation auriculaire une perte de poids en plus de son traitement par ablation.

Prendre en charge et traiter l'obésité, pathologie complexe comprenant de nombreuses implications cardiovascu-

FIGURE 6. OVERLAP ENTRE L'OBÉSITÉ, LA FIBRILLATION ATRIALE ET D'AUTRES PATHOLOGIES (18)



lares, est donc plus que nécessaire. Malheureusement, le manque de temps des soignants, les conditions défavorables de remboursement de la diététique et des médicaments et le caractère trop tardif des prises en charges ont pour conséquence que le problème de l'excès de poids n'est adressé qu'à un stade déjà avancé.

URO-GYNECOLOGIE

Les lombalgies chez les sujets en état d'obésité sont un motif fréquent de référencement chez le kinésithérapeute. Pendant les séances de kinésithérapie chez ces patients, les soignants constatent parfois la présence d'une douleur à l'effort située au niveau lombo-pelvien ainsi qu'une incontinence urinaire d'effort. C'est parfois difficile d'aborder ce sujet tabou lors d'une première séance de kinésithérapie mais c'est primordial !

En France, 14,2% de la population féminine souffre d'incontinence. On distingue parmi ces cas l'incontinence d'effort (50%), l'urgenterie ou hyperactivité vésicale (10-20%) et l'incontinence mixte (30%) L'obésité en est une des causes, surtout sur l'incontinence d'effort et l'urgenterie.

En effet, l'obésité est un facteur de risque majeur d'incontinence urinaire, par différents mécanismes (19) :

- ▶ hyperpression abdominale sur la vessie, surtout en cas d'obésité centrale ;
- ▶ exacerbation de l'activité vésicale par le système nerveux autonome stimulé par la leptine, hormone qui est davantage sécrétée en cas d'obésité ;
- ▶ troubles mictionnels caractérisés par une moindre sensibilité et contractilité vésicale chez les patients atteints de diabète sucré.

FIGURE 7. FACTEURS DE RISQUE D'INCONTINENCE OU DE PROLAPSUS



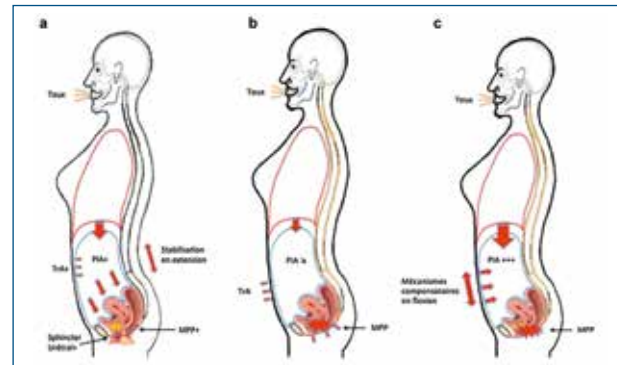
Cette pathologie nécessite une mise au point et prise en charge par un kinésithérapeute spécialisé, pierre angulaire du traitement conservateur en association avec la perte de poids. La première étape de la prise en charge consiste en un bilan de kinésithérapie qui permettra d'établir un traitement individualisé pour le patient, traitement qui sera le même en cas d'obésité ou non.

La première séance servira à définir le type d'incontinence dont souffre le patient, via l'anamnèse et l'examen clinique. A l'anamnèse, il est important d'aborder les antécédents médicaux-chirurgicaux, la prise de médicaments, la constipation, la sexualité, l'activité professionnelle, les sports pratiqués et tout autre élément jugé important par le patient. Le bilan clinique se réalise en décubitus dorsal et en position debout. S'agissant d'un examen endocavitaire par voie vaginale ou rectale, l'obtention du consentement éclairé du patient au préalable est indispensable. Le kinésithérapeute recherchera la présence de prolapsus, de désinsertions/avulsions musculaires caractérisées par une asymétrie musculaire (testing musculaire via l'échelle PERFECT) (20), et évaluera le tonus musculaire.

Le traitement général de l'incontinence (21) vise à éliminer les facteurs générateurs de pression sur le plancher pelvien, en corrigeant d'abord la posture en position debout et assise, sachant que la cyphose lombaire prolongée diminue le tonus du périnée. Les ajustements posturaux, la co-contraction des muscles transverses et la pré-contraction des muscles du plancher pelvien lors de l'effort sont nécessaires pour bien répartir la pression dans

la cavité abdominale, sans quoi il y a un risque d'incontinence. On éduque également le patient sur les bonnes habitudes à avoir lors de la défécation telle que la bonne position à adopter aux toilettes et la bonne position du bassin. On travaille enfin le verrouillage périnéal avec des exercices d'anticipation automatique.

FIGURE 8. CONTRÔLE MOTEUR DE LA TOUX (21) FIGURE SANS COPYRIGHT



Contrôle moteur de la toux (de gauche à droite) : a) sujet sain, synergie abdomino-périnéale par pré-contraction d'intensité modérée [27] des stabilisateurs lombo-pelviens (Transverse abdominal, MPP, diaphragme) et ajustements posturaux réflexes permettant la gestion de la PIA ; b) dyssynergie abdomino-périnéale par absence d'activation de pré-contraction et d'ajustements réflexes : risque d'IU ; c) mécanismes compensatoires en flexion du tronc générant une hyperpression intra-abdominale avec augmentation de la PIA et contrainte sur les organes pelviens : risque d'IU.

En cas d'incontinence d'urgence, on propose également la réalisation d'un calendrier mictionnel, de la thérapie manuelle, du renforcement musculaire, de la kiné biofeedback et parfois la stimulation électrique.

En cas de prolapsus, on recommande des exercices hypopressifs ainsi que l'utilisation d'un pessaire.

En pratique, le traitement par kinésithérapie se compose de 9 à 18 séances avec des exercices à effectuer à domicile. Les séances sont suffisamment espacées pour permettre au patient d'intégrer les exercices, favorisant l'automatisation après environ 6 semaines. Une reprise rapide mais adaptée des activités est recommandée. Un bilan est réalisé 6 mois après le traitement lors du suivi. Si aucune amélioration n'est constatée après 9 séances, il est conseillé de référer le patient chez un médecin.

CONCLUSION

Ce symposium RESUMES à propos de l'obésité éclaire une nouvelle fois une pathologie chronique sous l'angle de la multidisciplinarité. Tel que le démontre cet article, Il n'est pas possible aujourd'hui d'aborder et de prendre en charge les patients en obésité sans travailler en réseau avec des liens multidisciplinaires.

RÉFÉRENCES

1. Luquet, S. (2008). Du nouveau dans la régulation de la prise alimentaire. *M S-médecine Sciences*, 24, 680-682.
2. Dehouck, Bénédicte & Prevot, Vincent & Langlet, Fanny. (2014). Plasticity of the blood-hypothalamus barrier: a role in energy homeostasis. *Medicine sciences : M/S*. 30. 627-630. 10.1051/medsci/20143006010.
3. Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., et al. (2021). Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(14), 1414-1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
4. Theilade, S., Christensen, M.B., Vilsbøll, T., Knop, F.K., 2021. An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab* 23, 17-35. <https://doi.org/10.1111/dom.14270>
5. Dramé, M., & Godaert, L. (2023). The Obesity Paradox and Mortality in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(7), 1780. <https://doi.org/10.3390/nu15071780>
6. S. Drieskens, R. Charafeddine, L. Gisle : Enquête de santé 2018 : Etat nutritionnel. Bruxelles, Belgique :Sciensano ; Numéro de rapport : D/2019/14.440/62. Disponible en ligne : www.enquetesante.be
7. Hadjiyannakis, S., Buchholz, A., Chanoine, J. P. et al. (2016). The Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics: A proposed clinical staging system for paediatric obesity. *Paediatrics & child health*, 21(1), 21-26. <https://doi.org/10.1093/pch/21.1.21>
8. Belgian Association for the Study of Obesity (2020). Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement du surpoids et de l'obésité. En ligne : https://belgium.easo.org/wp-content/uploads/2020/02/BASO_consensus_2020_French_main.pdf
9. Ferrario, C., Pralong, F., P., Daeppen, J., Favre, L. (2016), Chirurgie bariatrique et risque accru de dépendance à l'alcool, *Rev Med Suisse*, 2, no. 511, 602-605.
10. Pepino MY, Okunade AL, Eagon JC, Bartholow BD, Bucholz K, Klein S. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: Converting 2 Alcoholic Drinks to 4. *JAMA Surg*. 2015;150(11):1096-1098. doi:10.1001/jamasurg.2015.188
11. Yorke, E., Switzer, N. J., Reso, A., Shi, X., de Gara, C., Birch, D., Gill, R., & Karmali, S. (2016). Intra-gastric Balloon for Management of Severe Obesity: a Systematic Review. *Obesity surgery*, 26(9), 2248-2254. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2307-9>
12. Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267-276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
13. Singh, S., Dulai, P. S., Zarrinpar, A., et al. (2017). Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(2), 110-121. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.181>
14. Mandic, M., Safizadeh, F., Niedermaier, T., et al. (2023). Association of Overweight, Obesity, and Recent Weight Loss With Colorectal Cancer Risk. *JAMA network open*, 6(4), e239556. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.9556>
15. Yao, L., Herlea-Pana, O., Heuser-Baker, J., Chen, Y., & Barlic-Dicen, J. (2014). Roles of the chemokine system in development of obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Journal of immunology research*, 2014, 181450. <https://doi.org/10.1155/2014/181450>
16. Jansen, P.M., Danser, J.A.H., Spiering, W. et al. Drug Mechanisms to Help in Managing Resistant Hypertension in Obesity. *Curr Hypertens Rep* 12, 220-225 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0123-5>
17. Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., et al (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
18. Magnani, J. W., Hylek, E. M., & Apovian, C. M. (2013). Obesity begets atrial fibrillation: a contemporary summary. *Circulation*, 128(4), 401-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001840>
19. Lai, H. H., Helmuth, M. E., Smith, A. R., et al. (2019). Relationship Between Central Obesity, General Obesity, Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence Among Male and Female Patients Seeking Care for Their Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*, 123, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.09.012>
20. da Silva, J. B., de Godoi Fernandes, J. G., Caracciolo, B. R., et al. (2021). Reliability of the PERFECT scheme assessed by unidigital and bidigital vaginal palpation. *International urogynecology journal*, 32(12), 3199-3207. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04629-2>
21. Benoit Steenstrup, Els Bakker, François-Xavier Nouhaud, et al. (2017) Grise, Le traitement rééducatif de l'incontinence urinaire : proposition de mise à jour de bonnes pratiques, Kinésithérapie, la Revue, Volume 17, Issue 191, Pages 3-13, ISSN 1779-0123, <https://doi.org/10.1016/j.kine.2017.07.012>

AFFILIATIONS

1. Médecine Générale, Projet Lama d'Ixelles, B-1050 Bruxelles
2. Médecine Générale, B-1150 Bruxelles

Conflits d'intérêts : aucun auteur ne déclare de conflit d'intérêt à propos de cet article.

CORRESPONDANCE

Dre Audrey Bonnelance
Médecine Générale-ECG
Rue de l'Eglise, 64 bte 2
1150 Woluwé-Saint-Pierre
www.wolumed.be

Doctorats honoris causa 2024
Discours du Pr Didier Lambert

Interview
Catherine Lambert

Histoire de la médecine et des sciences de la santé
Vers un renouveau

Échos des matinées du cycle
de perfectionnement hospitalier

Livres lus
Le monde à venir



AMA CONTACTS 128 AVRIL 2024

EDITORIAL

Martin Buyschaert 305

DOCTORATS HONORIS CAUSA 2024

Discours du Pr Didier Lambert,
Recteur de l'UCLouvain 306

INTERVIEW

Catherine Lambert, entre deux passions,
l'hématologie et l'Afrique
Maurice Einhorn 310

HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ (GHMSS)

Vers un renouveau
Franz Philippart 312

LIVRES LUS

Le monde à venir
Jean-Claude Debongnie 313

ÉCHOS DES MATINÉES DU CYCLE DE PERFECTIONNEMENT HOSPITALIER

Guy Durant 315

EDITORIAL

Vous avez en main le numéro de printemps de l'Ama Contacts. Il se veut à nouveau une partition harmonieuse qui nous renvoie chacun-e à nos racines de Médecin Ancien de l'UCLouvain... Cet Ama Contacts, comme de tradition, se veut donc très divers et riche, ancré dans sa mission de « passeur » entre Anciens.

Son cœur est la cérémonie de remise des titres de docteur-e honoris causa en février dernier.

Elle fut exceptionnelle. D'abord, eu égard à la qualité des « nominés » dont vous lirez le parcours d'excellence. Ensuite, parce que cette cérémonie a scellé une alliance entre l'UCLouvain et la KU Leuven pour multiplier les collaborations des décennies après la douloureuse séparation de « Leuven ».

En 2025, c'est ensemble que les deux Universités fêteront le 600^e anniversaire de leur fondation. « Deux Universités, deux branches, un tronc », comme l'ont mentionné avec force le Recteur de l'UCLouvain, le Pr Didier Lambert et celui de la KU Leuven, le Pr Luc Sels, en signant une charte officialisant cette union sous le nom de LLUA (Leuven Louvain University Alliance).

« Aujourd'hui, alors que nous honorons conjointement trois nouveaux doctorats honorifiques, nous ajoutons un morceau d'histoire ». C'est ce que souligne, entre autres, le Pr Didier Lambert, dont nous avons le privilège de publier le discours.

Dans ce numéro, vous lirez aussi d'autres articles de grand intérêt, comme le vécu et le travail clinique et scientifique du Pr Catherine Lambert en Afrique, ou dans la revue des Livres, celui du Dr Jean-Claude Debongnie sur le « monde à venir ».

Nous inaugurons avec plaisir d'autres rubriques, comme celle du « Groupe Histoire de la médecine et des sciences de la santé (GHMSS) » dirigée par le Dr Franz Philippart, ou celle intitulée « Échos des matinées du cycle de perfectionnement hospitalier », sous la direction du Pr Frédéric Thys.

Merci à celles et ceux qui, bénévolement, consacrent un espace-temps considérable à l'Ama Contacts et à son succès. Merci à M^{me} Isabelle Istasse pour la qualité de sa gestion de la Revue.

Bonne lecture !

Martin Buyschaert

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU

Christian Brohet, Martin Buyschaert, Chantal Daumerie,
Jean-Claude Debongnie, Roger Detry, Maurice Einhorn,
Dominique Lamy, Yves Pirson, Frédéric Thys, Daniel Vanthuyne,
Carl Vanwelde

EDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

Discours du Pr Didier Lambert, Recteur de l'UCLouvain



Monseigneur, Excellences,
Très chers docteurs honoris causa, Professeur Benhabib,
Madame Kachinadamoto, Monsieur Focroule, bienvenue

Chers membres des deux communautés universitaires
de l'UCLouvain et de la KU Leuven,

Chers collègues,

Chères étudiantes et chers étudiants,

Madame Monsieur,

Voir loin, être proche est le thème de l'année académique à l'UCLouvain. Nous l'avons annoncé à la rentrée académique en septembre dernier au moment de célébrer la fusion tant espérée avec Saint Louis à Bruxelles.

Voir loin, être proche sera aussi le fil rouge de la cérémonie. L'UCLouvain et la KU Leuven s'approchent pas à pas de la célébration du 600ème anniversaire de la création de l'Université de Louvain. En octobre 1425, Guillaume Neefs, qui deviendra le premier recteur de l'Université de Louvain se met en route pour Rome, porteur d'une pétition conjointe de Jean IV, duc de Brabant et des autorités communales, demandant la création d'une université à Leuven. Le pape Martin V réfléchit quelques mois, il appose sa signature à l'acte de naissance de l'université de Louvain dans la bulle *Sapeincie immarcessibilis* du 9 décembre 1425. Que de chemins parcourus depuis le lancement de la première année académique le 2 octobre 1426, où 14 quatorze

professeurs enseignaient à peine plus d'étudiants. Aujourd'hui, ensemble, plus de quatre mille professeurs pour une population dépassant les 90 000 étudiantes et étudiants.

Voir loin être proche s'applique aussi à nos deux institutions. Chaque université a connu la massification de l'enseignement supérieur, chacune s'est implantée dans de nombreux sites en Flandre, en Wallonie et à Bruxelles, chacune a développé autour d'elle un tissu socio-économique chacune s'est impliquée dans des réseaux internationaux *The Guild Leru*, dans des alliances universitaires *Una Europa*.

Il va sans dire que nos valeurs et nos rituels sont également en résonance entre nos deux universités ; ils sont enracinés dans une histoire commune et unificatrice. Et quelle histoire ! Dès 1881, nous avons décerné à l'université de Louvain des doctorats honorifiques. Notre galerie honorifique comprend des noms de chefs d'État et de gouvernement comme Winston Churchill, Jacques Delors et Angela Merkel, des personnalités politiques d'envergure comme Ban-Ki-Moon et Jacques Delors. Des écrivains, des musiciens et des cinéastes comme Eugène Ionesco, Umberto Eco, Florence Aubenas, Eve Ensler, Roberto Benigni, Anne Teresa De Keersmaeker, Nadine Gordimer et David Grossman, mais aussi des défenseurs des causes sociales, des penseurs et des pionniers comme Mohammed Yunus, Sœur Rosemary Nyirumbe et Sœur Jeanne De Vos. Et, bien sûr, des centaines de chercheurs passionnés, y compris des lauréats du prix Nobel comme Christian de Duve, Pasteur, Esther Duflo Fleming.

Aujourd'hui, alors que nous honorons conjointement trois nouveaux doctorats honorifiques, nous ajoutons un morceau d'histoire.*



* NDLR : les présentations des deux autres lauréates au titre de docteur.e honoris causa, Seyla Benhabib et Theresa Kachindamoto, ont été faites par le Recteur de la KU Leuven, le Pr Luc Sels.

Repousser des limites, abolir des frontières, notre deuxième docteur honoraire y excelle. Bernard Focccroulle est un organiste, compositeur, directeur d'opéra et de festival de renommée internationale. Sa marque de fabrique est sa polyvalence. En tant qu'organiste, il excelle à faire revivre des œuvres anciennes sur des instruments historiques. Par exemple, il est un interprète sublime de la musique d'orgue de Bach. En tant que directeur d'opéra et de festival, notamment au Théâtre royal de la Monnaie et au Festival d'opéra d'Aix-en-Provence, il a jeté avec passion des ponts entre les disciplines, les groupes linguistiques et les communautés. Bernard Focccroulle abat les murs musicaux ; il donne littéralement la parole aux jeunes chanteurs et musiciens. Les projets pluridisciplinaires, tels que l'orgue combiné à la danse ou à la vidéo, lui conviennent parfaitement. En tant que compositeur, Bernard Focccroulle a créé l'opéra climatique *Cassandra*. Avec des partitions inventives qui se distinguent par leurs structures complexes, il nous montre combien une musique sans défense peut être impactante et formatrice. Faire tomber les barrières, c'est la signature de notre nouveau docteur honoris causa Bernard Focccroulle. À partir de sa force musicale, il œuvre sans cesse pour la réconciliation et le dialogue, y compris dans la sphère sociale. En ce sens, il agit comme un parfait antidote au cynisme et au pessimisme. Nous nous réjouissons qu'à partir d'aujourd'hui, ce bâtisseur de ponts artistiques fasse partie de nos communautés universitaires et rejoigne la galerie d'honneur des doctorats honoris causa de la KU Leuven et de l'UCLouvain.

Voir loin être proche pourrait être la ligne claire de près dix années de rectorat de Vincent Blondel. Je souhaite le remercier d'avoir œuvré durant deux mandats avec énergie et détermination, de manière quotidienne pour l'UCLouvain. Sous son impulsion et avec l'aide de ses équipes rectorales l'UCLouvain s'est métamorphosée en étant plus ouverte à l'international. Elle s'est ancrée dans son tissu régional,

notamment dans le Hainaut et en particulier à Charleroi. L'UCLouvain s'est également agrandie suite à la fusion avec l'Université Saint-Louis Bruxelles et s'est engagée au travers des plans Louvain 2020 et Horizon 600 dans une mutation spécialement en transition durable, numérique et dans une nouvelle politique du personnel.

Forts de nos identités communes, de notre long parcours historique, et confiants dans l'avenir du développement de la KU Leuven et de l'UCLouvain, nous souhaitons engager nos deux universités à persévérer dans le dialogue et les projets communs. Le recteur de la KU Leuven a rappelé le volontarisme des recteurs qui ont tissé les liens entre les deux institutions. Vincent Blondel et Luc Sels ont ainsi instauré des échanges réguliers entre les deux rectorats. Les hommes et les femmes passent, quelle plus belle occasion que cette cérémonie conjointe pour officialiser la volonté de poursuivre ce dialogue au travers d'un cadre de référence défini la *Leuven Louvain University Alliance* en abrégé LLUA. Nous allons dans un instant apposer chacun notre signature pour lancer officiellement le LLUA.

Enfin, nous espérons que le parcours de nos deux universités sera parallèle à celui de nos éminents docteurs honoris causa. Que nous puissions continuer à exceller dans l'enseignement et la recherche scientifique, qu'inlassablement nous interroguions l'inconnu, que nous repoussions les limites des systèmes et des idées traditionnelles, que nous nous concentrons sur l'impact, l'intégrité et le leadership inspirant.

Nos doctorats honorifiques nous tendent un miroir et nous mettent au défi, vous, moi, nous.

En tant qu'universités sœurs, comme deux branches d'un même arbre, nous acceptons volontiers ce défi.

Que cet arbre grandisse !





Seyla Benhabib

Pour une société cosmopolite et pluraliste

Née à Istanbul, Seyla Benhabib possède la double nationalité turque et américaine. Elle est philosophe, essayiste et professeure de sciences politiques et de philosophie. Elle enseigne actuellement à l'université Yale (Etats-Unis) où elle dirige le programme d'éthique, politique et économie. Elle a enseigné également à l'Université de Columbia et à Harvard et occupé plusieurs chaires prestigieuses en Europe et aux Etats-Unis. Elle est docteur honoris causa des universités d'Utrecht, Valence (Espagne), Istanbul, Georgetown et Genève.

Seyla Benhabib défend une théorie de la démocratie basée sur une vision cosmopolite de la société. Pour elle, les cultures ne sont pas monolithiques mais se forment dans le dialogue avec les autres cultures. Elle milite également en faveur du pluralisme et retient trois conditions pour assurer

la coexistence du pluralisme et du cosmopolitisme : la réciprocité égalitaire (les membres de minorités doivent avoir les mêmes droits civiques, politiques, économiques et culturels que la majorité), l'assentiment volontaire (quand une personne naît, elle ne doit pas être considérée automatiquement comme appartenant à une religion ou à une culture) et la liberté de sortie et d'association (tout individu doit pouvoir sortir de son groupe).

La question des migrantes et des migrants occupe beaucoup Seyla Benhabib. Son point de vue dans ce domaine s'inspire du devoir d'hospitalité de Kant, offrant une protection également aux réfugié-es et aux exilé-es. Elle estime pourtant que l'autodétermination des communautés politiques nécessite des limites. Une démocratie sans frontières n'est pas possible, raison pour laquelle elle défend un monde aux frontières poreuses.

Seyla Benhabib est en outre une féministe engagée.



Bernard Foccroulle

La culture à la portée de toutes et tous

Bernard Foccroulle est un musicien, compositeur et directeur d'opéra belge. Il connaît une carrière internationale d'organiste, de claveciniste et de compositeur. Sa discographie en soliste comporte une quarantaine d'enregistrements qui ont remporté de nombreux prix. Ces dernières années, il multiplie les projets multidisciplinaires associant l'orgue à la danse ou la vidéo.

Directeur général du Théâtre royal de la Monnaie de 1992 à 2007, il y développe un vaste répertoire allant de Monteverdi aux œuvres contemporaines. Il commande et crée de nombreux opéras, et ouvre l'opéra aux disciplines artistiques les plus diverses et les plus contemporaines.

De 2007 à 2018, il dirige le Festival international d'Art lyrique d'Aix-en-Provence. Il y invite les plus grands metteurs en scène et chefs d'orchestre mais donne aussi leur place aux figures montantes de la nouvelle génération. Il accorde une place privilégiée à la création en donnant régulièrement des premières mondiales, telles que *Written on Skin*

(2012) de George Benjamin et *Pinocchio* (2017) de Philippe Boesmans.

Attaché à la formation et à l'accompagnement des jeunes artistes, il développe l'Académie du Festival d'Aix et crée en 2011 le réseau européen ENOA (European Network of Opera Academies) pour soutenir la formation des jeunes artistes et la circulation des œuvres musicales en Europe. Il ouvre également le Festival d'Aix à d'autres traditions musicales, notamment celles issues du monde méditerranéen.

Au cours de sa carrière, Bernard Foccroulle s'est engagé à plusieurs reprises en faveur d'une plus grande accessibilité à la culture pour toutes et tous. En 1993, il fonde l'association « Culture et Démocratie » qui milite pour la participation du plus grand nombre à la vie culturelle. En 1998, il crée le réseau européen RESEO, voué à la sensibilisation à l'opéra et à la danse.

Docteur honoris causa de l'Université de Montréal et de l'Université d'Aix-Marseille, Bernard Foccroulle a été artiste en résidence à l'UCLouvain durant l'année académique 2006-2007.



Theresa Kachindamoto

L'éducation, un droit inaliénable

Cheffe traditionnelle du district de Dedza au Malawi, Theresa Kachindamoto milite avec force contre les mariages précoces et pour l'accès à l'éducation des filles et des garçons. Son pays connaît un des taux de mariages d'enfants les plus élevés au monde (une fille sur deux est mariée avant l'âge de 18 ans), ces taux étant particulièrement élevés dans les zones rurales.

En 2015, sous son impulsion, l'Assemblée nationale du Malawi a adopté une loi interdisant le mariage avant 18 ans. L'année suivante, Theresa Kachindamoto a ainsi pu annuler 850 mariages et ramener à l'école plus de 2500 enfants.

Pour mener à bien son combat, la cheffe traditionnelle travaille avec des membres des communautés locales, notamment des groupes de mères, des chefs coutumiers et des enseignants, mais également avec des organisa-

tions de la société civile, des membres du clergé et des ONG. Son combat se heurte à la tradition, très forte dans les zones rurales, et à la résistance des parents pour qui le mariage, en raison de la dot qui est payée, représente une source importante de revenus. Le Malawi fait partie des 10 pays les plus pauvres du monde.

L'éducation des jeunes filles, et l'indépendance financière qui en résulte, est également au cœur de son combat. Elle aime citer l'intellectuel ghanéen James Emman Aggrey qui disait : « Lorsque vous éduquez une fille, vous éduquez toute une nation ».

Par ses dimensions politiques et culturelles, le travail de Theresa Kachindamoto vise à la fois à changer les mœurs (« Je veux abolir les mauvais aspects de notre culture ») et à transformer les lois de son pays. Son combat incarne la lutte contre les schémas patriarcaux et l'instauration durable d'une éducation accessible à toutes et tous.



Pre Catherine Lambert,
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
Unité d'Hémostase-Thrombose
B-1200 Bruxelles

Catherine Lambert, entre deux passions, l'hématologie et l'Afrique

Maurice Einhorn

Catherine Lambert est Bruxelloise d'origine. Après des études primaires en néerlandais, elle a poursuivi, en français, à La Vierge Fidèle, option latin-grec. Elle a entamé des études de médecine à l'UCLouvain, où elle a été diplômée en 1999, avant de passer le concours de médecine interne et de se spécialiser en hématologie en 2006. Elle collabore avec le Professeur Cédric Hermans dans l'unité de thrombose et hémostase des cliniques universitaires Saint-Luc, un des cinq centres belges de traitement de l'hémophilie. Elle fait partie d'une équipe multidisciplinaire dynamique qui interagit avec d'autres centres (nationaux et internationaux) et avec les associations de patients atteints de troubles de la coagulation. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie organise des jumelages entre des centres de traitement de l'hémophilie de pays développés et des centres de pays à ressources limitées. Catherine Lambert a effectué, dans ce cadre, un premier partenariat avec Bucarest en Roumanie. « Cette collaboration a eu un impact limité dans la mesure où nous ne parlions pas la langue des patients et des soignants ».

Le début de l'aventure africaine

« On nous a par la suite proposé un jumelage avec la Côte d'Ivoire, pays francophone, comptant plus de 30 millions d'habitants, et dont la majorité des centres hospitaliers sont localisés à Abidjan, dans le Sud du pays. Entamée en 2014, cette collaboration était prévue pour 4 ans mais se poursuit encore aujourd'hui de façon informelle. »

Lors la première visite au CHU de Yopougon à Abidjan, j'ai été impressionnée par ces parents qui parcourent tout le pays pour obtenir une perfusion de concentrés de facteur de coagulation pour leurs enfants, par les mères qui ignorent leur statut de conductrice de l'hémophilie et la possibilité de transmettre la maladie à leurs enfants et par la sévérité de l'atteinte articulaire des hémophiles ivoiriens. Nous avons malheureusement découvert les histoires catastrophiques de familles dévastées par la mort de plusieurs enfants hémophiles, surtout après une circoncision.

« J'ai commencé à voir les choses sur le long terme, en tenant compte des besoins spécifiques et des contraintes économiques locales. J'ai réalisé l'ampleur du travail et la nécessité

de commencer par la base : l'éducation, le dépistage et la prévention ».

Catherine Lambert a obtenu le feu vert pour faire une thèse centrée sur le projet d'améliorer la prise en charge de l'hémophilie en Afrique. « J'ai eu la chance d'avoir embarqué dans cette aventure deux collègues dont la contribution a été majeure : le responsable du laboratoire d'hémostase et notre kinésithérapeute pour gérer l'arthropathie, une complication classique de l'hémophilie. »



Grâce à un partenariat dynamique avec l'équipe du CHU de Yopougon et l'association de patients hémophiles ivoirienne, une ouverture d'esprit et beaucoup d'énergie, de nombreuses actions ont été menées avec pour fil conducteur l'identification de solutions adaptées aux contraintes économiques locales et à la situation socioculturelle, afin d'améliorer à long terme le traitement de l'hémophilie en Côte d'Ivoire.

« Après avoir fait un état des lieux destiné à définir les besoins de la population hémophile ivoirienne, nous avons développé des stratégies d'action qui ont été implémentées et évaluées de façon rigoureuse sur le plan scientifique. »

L'incidence de l'hémophilie est la même dans tous les pays. Par contre, le nombre d'hémophiles identifiés est en général très faible dans les pays africains. Un grand nombre d'enfants meurent en effet dans leur jeune âge, notamment suite à la circoncision, faute de diagnostic.

« Quand nous avons commencé notre travail, il y avait à peine une soixantaine d'hémophiles diagnostiqués, alors que pour 30 millions d'Ivoiriens il devrait y en avoir environ 3000. La majorité d'entre eux ne savent donc pas qu'ils sont hémophiles, vivent sans traitement et font des hémorragies, parfois fatales. »

« Nous avons analysé en profondeur la situation des hémophiles ivoiriens identifiés, étudié la fréquence des complications hémorragiques et de leurs traitements éventuels, approfondi le diagnostic sur le plan moléculaire et évalué leur situation articulaire. On a établi des arbres généalogiques pour identifier les hémophiles et les conductrices au sein des familles. Cet exercice a mis en lumière les nombreux décès liés à l'hémophilie, dès le plus jeune âge. Nombre de ces hémophiles n'étaient pas soignés parce qu'ils ne se savaient pas hémophiles (malgré d'autres cas identifiés dans la famille) et que la maladie est méconnue au sein de la communauté médicale. Cette première partie du travail a permis de publier deux études épidémiologiques au sujet des hémophiles en Côte d'Ivoire et de sensibiliser la communauté médicale à ce diagnostic notamment en cas d'hémorragies liées à la circoncision. »

Je me suis également intéressée à la condition des femmes conductrices de l'hémophilie, tout à fait négligées jusque-là. Elles peuvent transmettre la maladie mais sont parfois aussi victimes d'hémorragies (règles abondantes, hémorragie à la délivrance). « La connaissance du mode de transmission et des complications de l'hémophilie faisait gravement défaut au sein des familles et chez les conductrices. Nous avons donc axé une grande partie du travail sur l'information et la prévention tout en respectant les traditions locales ». En cas de naissance d'un garçon dans une famille d'hémophile, il est donc primordial de le tester avant la circoncision et le cas échéant, de faire l'intervention sous la supervision du centre de traitement de l'hémophilie.

L'équipe s'est également rendue dans les centres médicaux provinciaux du centre et nord, afin de renforcer la collaboration avec le centre de référence à Abidjan.

L'importance primordiale de l'éducation

L'éducation constitue un élément primordial dans le projet d'amélioration de la prise en charge de l'hémophilie. « Nous avons développé du matériel éducatif (brochures, jeu éducatif et powerpoint) avec des images/photos de patients africains, l'utilisation de vocabulaire usuels en Côte d'Ivoire, respectueux des traditions locales ».

« Nous avons évalué les connaissances des patients et des familles avant, juste après et six mois après avoir fait des séances d'éducation et distribué les brochures. Nous avons constaté une nette amélioration du niveau de connaissance qui se maintenait dans le temps, ce qui prouvait l'utilité de notre démarche, et renforçait le choix de ma thèse », ajoute le Dr Lambert.

L'accès à la kinésithérapie étant limitée par le coût financier, les distances à parcourir et le peu de kinés formés aux problématiques de l'arthropathie hémophilique, nous avons développé un programme d'auto-kinésithérapie qui s'est révélé très prometteur et qui sera prochainement étendu vers d'autres pays en Afrique sub-saharienne.

J'ai défendu ma thèse en septembre 2020. L'évolution reste très positive pour la communauté hémophile en Côte d'Ivoire avec notamment l'arrivée de l'accès au traitement préventif des saignements, en priorité pour les enfants et un nombre croissant de patients diagnostiqués, dès le plus jeune âge.

Vers un renouveau

Franz Philippart

L'histoire de la médecine serait-elle une discipline volage qui, à tire d'aile, traverse le ciel des Asclépiades actuels ? Certes, elle a porté aux nues certaines vedettes qui tinrent longtemps la corde, tels Hippocrate (460-377 av. J.-C.) et Claude Galien (129-201) encore en vogue au XVIII^e siècle, sans oublier quelques brillantes étoiles filantes comme André Vésale (1514-1564) et William Harvey (1578-1657). Après un bref intérêt pour le lit du malade, elle s'est ruée sur de nombreux appoints techniques qui font son succès présent.

Il y eut des chaires universitaires d'histoire de la médecine et des cours dispensés ; il y eut des sociétés nationales et une internationale (1921), avec colloques et revues imprimées. Aujourd'hui, pour autant qu'elles existent encore, les réunions ne sont plus fréquentées que par des têtes blanches, cependant très éprises. Cet apparent désamour appelle une renaissance à corps et à cris.

Le groupe **Histoire de la médecine et des sciences de la santé (GHMSS)** tente ce renouveau mais selon des conceptions plus pertinentes. D'après ces dernières, l'histoire de la médecine n'est pas l'histoire des seuls médecins, mais avant tout celle du malade face à la maladie. Ainsi, en matière de diabète, nous savons les expériences de Claude Bernard (1813-1878), la découverte de l'insuline par Frederik Grant Banting (1891-1941), Charles Best (1899-1978) et d'autres encore ; mais il y a aussi « la vie avec un diabète » ou le témoignage du quotidien des « trop » nombreux glycosuriques.

Aux praticiens médecins se joignent toutes les disciplines de la santé, sans oublier celles des historiens, sociologues et anthropologues. Cette multidisciplinarité doit permettre une approche plus épistémologique.

À ce jour, le groupe fonctionne par réunions thématiques biannuelles. La dernière vient d'avoir lieu ce 24/02/2024 en la salle du Musée Couvreur. Cinq orateurs s'y sont succédé sur le thème « Médecine et Musique ».

1. Bartok et sa leucémie : une vie
par le Professeur J.-Louis Michaux
2. Ravel et ses lésions cérébrales
par le Docteur Eric Constant
3. Sir John Taylor et les yeux de Bach et de Haendel
par le Docteur Cécile Andris
4. Paganini était-il atteint de la maladie de Marfan ?
par Mme D. Ghirardi
5. Symphonie neuronale et musicothérapie
par le Professeur Y. Pirson

Le croirez vous ? Le succès fut au rendez-vous.

Nous avons besoin de vous pour continuer sur cette lancée.

Si vous désirez être informé des prochaines activités, veuillez vous faire connaître avec NOM, PRENOM, et adresse mail à l'adresse suivante : franzphilippart@yahoo.fr

GROUPE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DES SCIENCES DE LA
SANTÉ (G)HMS(S) GESCHIEDENIESGROEP GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDZORG (GGG)

HISTORY GROUPE MEDICINAL AND HEALTHCARE H(G)MH(C)



SAVE THE DATE

Quatrième Réunion

D'une épidémie à l'autre

Samedi 12 octobre 2024

Renseignements et contact

franzphilippart@yahoo.fr

Merci de communiquer votre nom et prénom et email

Le monde à venir

Jean-Claude Debongnie

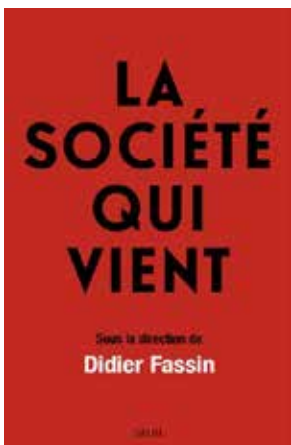


Les crises (Covid–Ukraine–climat ...) sont des moments critiques, des moments d'interrogations sur le futur (sans être de la futurologie). Ces ouvrages nous font réfléchir sur les évolutions possibles ou peut-être nous préparent à une révolution inéluctable

P. SERVENT. *Le monde de demain*. R. LAFFONT 2022, 286 p.

Le titre de l'essai de géopolitique de P. SERVENT (historien, journaliste international, officier supérieur de réserve enseignant à l'école de Guerre) : « Le monde de demain » est heureusement précisé par le sous-titre : comprendre les conséquences planétaires de l'onde de choc ukrainienne. L'auteur consacre en effet près des deux tiers de l'ouvrage à l'analyse de la guerre en Ukraine qui, si elle n'est pas mondiale, est mondialisée par l'onde de choc planétaire qu'elle a provoqué. Les dessous de cette guerre annoncée sont détaillés, le fonctionnement de Poutine et de la Russie sont décryptés. Les risques liés à la Russie et à la Chine, comme leurs faiblesses sont exposés. « L'ère de la mondialisation heureuse s'achève » et « Le monde de demain » verra

un nouvel équilibre des blocs économiques : autocratie (Russie et Chine) et démocratie. Pour l'auteur, une question centrale est : quel prix les opinions occidentales sont-elles prêtes à payer pour défendre leurs valeurs au détriment de leur niveau de vie ? En exergue de la conclusion, une phrase de R. Debray est citée : « La guerre c'est quand l'histoire se remet en marche ». Et pour cette marche vers le monde de demain, l'auteur estime nécessaire la révolution des 6 C : caractère–cohésion–collaboration (l'arme des démocraties ouvertes) ; créativité–climat–connaissance (pour combattre les croyances.). Il y ajoute le courage et termine avec l'exemple de De Gaulle, modèle de caractère et de courage.

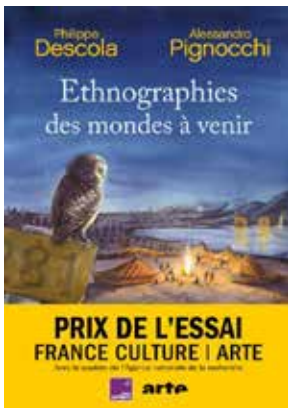


D. FASSIN. *La société qui vient*. SEUIL 2022, 1344 p.

L'ouvrage, petite encyclopédie de 60 courts chapitres de maximum 15 pages et autant d'auteurs, se veut un moment critique de réflexion, d'interrogation sur notre temps pour mieux aborder et mieux anticiper « La société qui vient ». Le coordinateur est Didier FASSIN, médecin infectiologue au départ, devenu

enseignant en épidémiologie et santé publique après des séjours en Inde et en Tunisie, et ensuite anthropologue et professeur de sciences sociales à Princeton. L'ouvrage est divisé en six parties : Enjeux (anthropocène - mondialisation - complotisme - migrations etc.). Questions politiques (démocratie - populisme - néolibéralisme - écologie etc.). Mondes (famille - travail-justice - université - hôpital etc.). Inégalités (santé - richesse - femmes etc.). Reconnaissances (Age, care etc.). Explorations (communs - économie solidaire, hospitalité etc.). À signaler particulièrement, les chapitres sur l'écologie, le travail et les communs. D. BOURG envisage l'écologie au sens

large : « relation des sociétés au milieu, à la nature et aux écosystèmes », ce qui nécessite entre autres, au minimum une culture scientifique. Depuis l'Anthropocène, période débutant dans les années 1950 et caractérisée par l'influence massive des activités humaines sur le système Terre, il n'est plus question de risques c'est-à-dire d'aléas limités et calculables mais de dommages « transcendants ». Malgré le déni social et politique c'est l'ensemble des paramètres de la civilisation moderne que l'impasse écologique vient heurter et même remettre en cause. A. HONNETH fait l'histoire du travail, devenu un concept capitaliste dans une version étroite qui conduit à négliger les services à la personne, le travail socialement nécessaire. J. RECHTVELDT analyse la notion de « communs » développée par E. OSTROM, prix Nobel d'économie en 2009 et largement reprise par Giraud, basé sur trois conditions : ressources dont il est difficile de restreindre l'usage (ressources halieutiques) ; distribution de différents droits au bénéfice d'une communauté (la propriété n'est donc pas dans ce cas privée et individuel) ; l'organisation collective assurant le respect des droits de chacun et la préservation des ressources. Pour les développer, l'auteur considère pertinente une politique de soutien, un soutien public pour les développer.



PH. DESCOLA, A. PIGNOCCHI. *Ethnographie des mondes à venir*. LAFFONT 2022, 176 p.

Ce petit bijou est le fruit de la collaboration entre Philippe DESCOLA, professeur émérite d'anthropologie, auteur de « Par delà nature et culture » et Alexandre PIGNOCCHI, chercheur en sciences neurocognitives et auteur de romans graphiques. Illustré, agrémenté de 70 pages de roman graphique ironique où Macron découvre la nature, deux idées sont exposées : la séparation nature-culture est artificielle, la théorie évolutionniste du progrès l'est aussi. Le naturalisme estime que seuls les hommes ont une intériorité, une culture tout en partageant les lois de la nature avec les nôtres humains. Pour les auteurs, nous sommes la nature et les non-humains ont une intériorité. Chaque forme de vie habite un monde qui lui est propre. La théorie évolutionniste du progrès voit l'histoire comme une ascension du monde primitif des cueilleurs chasseurs nomades au stockage et à la domestication des sédentaires et l'évolution progressive de la société de la tyrannie et de l'esclavage à la liberté. Les données récentes montrent que la sédentarisation était déjà présente il y a

20.000 ans, que certaines sociétés dites primitives avaient des institutions limitant les inégalités, favorisant les libertés individuelles, l'entraide, la prise de décision collective. La suprématie de la sphère économique capitaliste soutient le naturalisme et la théorie évolutionniste du progrès, extrait l'économie des rapports sociaux et transforme toute chose, tout être en valeur marchande.

Que faire pour éviter la marchandisation universelle et assurer un certain nombre de biens communs ? Si la situation actuelle n'est pas acceptable, le Grand Soir, la révolution ne l'est pas non plus. Les auteurs proposent une troisième voie, un système hybride où les structures étatiques cohabitent et interagissent avec des territoires autonomes telles que la ZAD (zone à défendre) des Landes, telles que certaines terres ayant obtenu la personnalité juridique. L'ouvrage est certes un plaidoyer orienté. Il faut le prendre comme une ode à la diversité, un « outil de dérangement intellectuel » (rôle de l'anthropologie) qui nous ouvre les yeux et nous suggère que l'histoire est plus chatoyante et foisonnante qu'une marche inéluctable vers le Progrès.



G. GIRAUD. *Composer un monde en commun*. SEUIL 2022

« Composer un monde en commun » est l'ouvrage imposant et très documenté (30 pages de références dans six langues) d'un auteur maîtrisant différents domaines : docteur en mathématiques économiques, expert en économie, jésuite, docteur en théologie, actuellement professeur à Georgetown où il enseigne la justice environnementale. Comme l'indique le titre, il veut réhabiliter les « communs », un des quatre schémas institutionnels, les autres étant le privé (la propriété privée), le public (gestion par l'État), le tribal (distinction entre l'ami et l'ennemi). La modernité européenne est basée sur la délibération démocratique, la protection des droits humains et la propriété privée. La démocratie a certes succédé à la royauté mais est dévoyée de nos jours en mettant au sommet un nouveau roi : les marchés financiers. L'État de droit est bafoué comme le montre l'évasion fiscale massive de grands groupes. Enfin la

propriété privée est absolutisée et toute vie est marchandisée, privatisée. Ainsi un micro-organisme génétiquement modifié et brevetable et donc privatisable.

Comme l'indique le sous-titre du livre : une théologie politique de l'Anthropocène, G. GIRAUD propose une lecture chrétienne de l'histoire capable de nous éclairer, de nous aider à décoder le monde actuel, de nous encourager à le changer. Le récit de l'Ascension dans les Actes des Apôtres écrit par Saint Luc) montre un Messie qui refuse le trône du roi, le désacralisant, nous laissant responsable. Plus tard, l'Eglise sera à la base du « public », de l'État moderne, dont le droit canon fut le précurseur. Le plaidoyer pour les communs rappelle des exemples passés : la communauté des Apôtres, les communes du Moyen Âge et d'autres exemples actuels : Wikipédia, les logiciels libres, la remunicipalisation de l'eau à Naples et nous encourage à y travailler comme le suggèrent les paroles du Christ au début de chaque partie du livre : Est-ce maintenant ? Une puissance vous sera donnée. Mes témoins jusqu'aux extrémités de la terre. Pourquoi restez-vous à regarder le ciel ?

La séance de ce 16 février, à Mons, du 57^e Cycle de perfectionnement en Sciences hospitalières de l'UCLouvain, a traité de l'importante question : « Publication des résultats des soins : opportunité ou menace pour les hôpitaux ? »

Comment le citoyen belge atteint d'un cancer de la prostate choisit-il son hôpital ? Sur base de quels critères objectifs, valides et fiables ? Quels risques encourt-il ? De même pour une femme qui accouche : peut-elle faire confiance dans l'instance qui la prendra en charge ?

Mr. Svin Deneckere, Directeur de la VIKZ (Vlaams Instituut voor Kwaliteit van Zorg) a fait état de l'impressionnant Rapport public sur les indicateurs hospitaliers de qualité en Flandre. Plusieurs hôpitaux publient leurs *outcomes* sur leur site, et celui de la VIKZ en fait mention de manière détaillée, en nommant les hôpitaux (volontaires mais participant majoritairement).

Denis Herbaux, Directeur de la PAQS (Plateforme pour l'amélioration de la qualité des soins) a montré la démarche francophone, consistant plutôt à soutenir les hôpitaux dans leur cheminement pour une amélioration de la qualité.

Quant au Pr. De Ridder (KUL), il a mis en évidence, suite à des études approfondies, la grande variabilité existant, à l'échelle fédérale, entre hôpitaux en matière de qualité (mortalité standardisée par le case-mix, réadmissions, événements indésirables). Si les hôpitaux ayant les taux de mortalité les plus élevés étaient ramenés au taux médian, le nombre de morts évités serait de 4.036 par an ! Les événements indésirables vont de 1 à 8 en médecine, de 1 à 5 en chirurgie. Au cours des 10 ans écoulés, la qualité s'est peu améliorée et la Belgique n'est pas bien positionnée.

La question d'une information objective et transparente du patient reste d'actualité, pour la partie francophone du pays en tous cas.

Professeur Guy Durant



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article teach 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 : Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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



FreeStyle Libre 2

SYSTEME FLASH DE LA MESURE DU GLUCOSE



Accédez au profil
de glucose complet
de vos patients.¹

Aidez-les à obtenir
de meilleurs résultats.²⁻⁴

Le système FreeStyle Libre 2 est facile à utiliser pour vos patients⁴ et vous permet de voir facilement leur profil de glucose complet¹ afin que vous puissiez prendre des décisions éclairées pour leur traitement.

Le Pouvoir de **Savoir**

 **Abbott**
life. to the fullest.®

Les images sont données à titre d'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou données. L'application FreeStyle LibreLink n'est compatible qu'avec certains appareils mobiles et systèmes d'exploitation. Veuillez consulter le site web myFreeStyle.be pour plus d'informations sur la compatibilité des appareils avant d'utiliser l'application. L'utilisation de FreeStyle LibreLink nécessite une inscription à LibreView.

1. Unger, J. Postgraduate Medicine (2020): <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1744393>. 2. Bolinder, J. Lancet (2016): [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5). 3. Yaron, M. Diabetes Care (2019): <https://doi.org/10.2337/DC18-0166>. 4. Haak, T. Diabetes Therapy (2017): <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>.

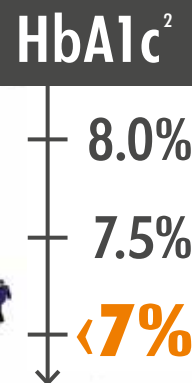
© 2023 Abbott. FreeStyle, Libre, et les marques commerciales associées sont les marques d'Abbott. iPhone est une marque commerciale d'Apple Inc. ADC-70937 v2.0 03-23.



UNI DIAMICRON® 60mg

La force de l'expérience

pour les diabétiques de type 2



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

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces : « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonurilure à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse), il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 aux autres sulfonurilurés, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5), - d'allaitement (voir rubrique 4.6). **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : l'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris. • Eruptions cutanéo-muqueuses : rash, pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompt le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurilure qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires dépendantes. **PRESENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 02/2020.

BFR-DI-BI 24.11 GS 07 - Date d'approbation de l'information médicale : 09/01/2024

