

JUIN-JUILLET-AOÛT 2016

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



Louvain édical

179^e promotion des médecins 2016

**Nouveaux anticoagulants et maladie
thrombo-embolique veineuse**

Traitement de l'obésité : le liraglutide 3 mg (Saxenda®)

Neurologie: angiopathie cérébrale

Dermatologie et endocrinologie

Mémoires de recherche clinique

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOIX	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEUX	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	
M. LAMBERT	D. VANPEE	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)
• Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
• site Internet +app' mobile ios et Android : 95€ TVAC
• Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE
▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

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 également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

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.

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikaël Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



Sommaire

Juin-Juillet-Août 2016

ÉDITORIAL

L'été, période de repos et d'inspiration

C. Hermans 335

FLASH ECU-UCL

Congrès ECU-UCL des 19, 20, 21 mai 2016

Ph. Hainaut 337

ACTUALITÉ FACULTAIRE

179^e Promotion des médecins de l'UCL

Discours du Pr. Vincent Blondel,
Recteur de l'Université catholique de Louvain 339

Discours du Pr. Dominique Vanpee,
Doyen de la Faculté de médecine et médecine dentaire 341

HÉMATOLOGIE

Nouveaux anticoagulants oraux et maladie thrombo-embolique
veineuse : des essais cliniques à la pratique quotidienne

C. Hermans 343

NOACs et maladie thrombo-embolique veineuse : « Translating
clinical trials into daily practice » by an international expert,
Professor Giancarlo Agnelli

C. Lambert 344

Table ronde : « L'ère des nouveaux anticoagulants oraux »

M. Einhorn 352

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Actualité thérapeutique

Le Liraglutide 3 mg (SAXENDA[®]) :
un nouveau médicament de l'obésité

J.P. Thissen 359

Sommaire

Juin-Juillet-Août 2016

NEUROLOGIE

Cas clinique et revue de la littérature

Bilan de troubles cognitifs et de chutes conduisant au diagnostic d'angiopathie cérébrale de type CADASIL

E. Levecque, N. Cals 365

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Dermatologie et endocrinologie

C. Colmant, D. Maiter, B. Vandeleene, M. Baeck, L. de Montjoye 375

« Du bon usage des corticoïdes en dermatologie Clinique »

D. Maiter, 376

« Pied diabétique : prise en charge »

B. Vandeleene, 379

« Endocrinologie et peau »

M. Baeck, 381

RÉSUMÉS DES MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE

Avant-propos

Les meilleurs mémoires de recherche clinique de l'année 2015-2016 à l'honneur

C. Hermans 385

Gastroentérologie et hépatologie pédiatrique

« Évaluation du risque de saignement de varices oesophagiennes chez des enfants atteints de cirrhose décompensée et en attente d'une greffe de foie »

N. Bonnet, Fr. Smets, Fr. Veyckemans, Th. Helleputte, S. Eeckhoudt, C. Hermans, E. Sokal, X. Stephenne 387

Pédiatrie

« Analyse phénotypique des lymphocytes NK: un marqueur de risque de Syndrome Lymphoprolifératif Post-Transplantation chez les enfants greffés du foie »

U. Bréda, X. Stephenne, P. Saussoy, E. Sokal, Fr. Smets 389

Gynécologie

« Préservation de la fertilité chez les patientes cancéreuses : création d'un ovaire artificiel. Allogreffe de follicules murins à des souris immunodéprimées »

J. de Jesus Azevedo, MC. Chiti, MM. Dolmans, R. Orellana, M. Soares, F. Paulini, J. Donnez, CA. Amorim 391

Cardiologie

« Impact des critères des recommandations internationales sur la survie postopératoire des patients atteints d'une insuffisance mitrale dégénérative sévère isolée »

A. Dietz, S. Lazam, P. Montant, F. Chenot, J. Boulif, Ch. de Meester, D. Vancraeynest, A.C. Pouleur, B. Gerber, A. Pasquet, J.L. Vanoverschelde 393

Chirurgie cardiovasculaire

« Suivi à court et à long terme après chirurgie de remplacement valvulaire aortique par une prothèse mécanique »

L. Guillaume, B. Bihin, P. Eucher, Y. Louagie, E. Schröder, M. Buche 395

Sommaire

Juin-Juillet-Août 2016

Maladies infectieuses

« Tuberculose et déplacement forcé – Étude épidémiologique d'un programme de suivi de contacts mis en place au sein de la population syrienne réfugiée en Jordanie »

E. Hosten, M. Mehta, K. Abu Rumman, D. Van der Linden..... 397

Chirurgie digestive

« Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale manuelle pour polypose adénomateuse familiale et rectocolite ulcéro-hémorragique : pertinence de la mucosectomie endo-anale et résultats fonctionnels au long cours »

R. Lattenist, D. Léonard, R. Bachmann, Ch. Remue, N. Abbes Orabi, A. Jouret-Mourin, O. Dewit, P. Hoang, H. Piessevaux, E. Farinella, A. Kartheuser 399

Médecine d'urgence

« Étude rétrospective épidémiologique de la prise en charge des douleurs induites dans le service des urgences »

A. Maseri, C. Grégoire, Fr. Verschuren..... 401

Neurologie pédiatrique

« Hydrocéphalie chez les enfants de moins de cinq ans : du diagnostic au suivi à court, moyen et long terme : une étude rétrospective de 142 enfants »

O. Perdaens, G. Koerts, M.C. Nassogne 403

INFOS FACULTAIRES

Certificat en expertise médicale et médecine d'assurance 407

Se spécialiser en sexologie

Fr. Adam..... 408

LIVRE

Les défis de la douleur chronique

Anne Berquin et Jacques Grisart..... 409



LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be



NOACS ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE: « TRANSLATING CLINICAL TRIALS INTO DAILY PRACTICE » BY AN INTERNATIONAL EXPERT, PROFESSOR GIANCARLO AGNELLI

C. Lambert

Louvain Med 2016; 135 (6): 344-351

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) s'est profondément modifié ces dernières années suite au développement et à la validation des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs). Nos habitudes thérapeutiques sont en pleine mutation et une série de questions émerge, notamment au sujet de l'utilisation des NOACs dans la pratique quotidienne. Cet article, dans sa première partie, passe en revue les principales études cliniques ayant mené à la validation des NOACs dans la prise en charge de la MTEV. Dans la seconde partie, le Professeur Giancarlo Agnelli*, expert international, nous livre ses expériences et recommandations concernant l'usage des NOACs dans la MTEV.

L'ÈRE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

M. Einhorn

Louvain Med 2016; 135 (6): 352-356

En février une table ronde au sujet des nouveaux anticoagulants oraux a eu lieu à Bruxelles, qui a vu des experts belges de différentes spécialités échanger leur point de vue avec le Pr Giancarlo Agnelli.

LE LIRAGLUTIDE 3 MG (SAXENDA®) : UN NOUVEAU MÉDICAMENT DE L'OBÉSITÉ

J.P. Thissen

Louvain Med 2016; 135 (6): 359-363

Le Liraglutide, un analogue du Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 (0.6-1.8 mg/jour - Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids (3 mg/jour - Saxenda®). En effet, outre ses propriétés insulino-stimulantes responsables de son effet anti-hyperglycémiant, il exerce une action anorexigène qui favorise la perte pondérale. Le Liraglutide 3 mg est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou de la surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) avec au moins une comorbidité. Sa place dans le traitement de l'obésité, particulièrement à long terme, devra être précisée.

BILAN DE TROUBLES COGNITIFS ET DE CHUTES CONDUISANT AU DIAGNOSTIC D'ANGIOPATHIE CÉRÉBRALE DE TYPE CADAS

E. Levecque, N. Cals

Louvain Med 2016; 135 (6): 365-372

La maladie de CADASIL est une angiopathie autosomique dominante héréditaire rare, principalement marquée à l'IRM par une atteinte importante de la substance blanche. Nous décrivons ici un cas découvert un peu fortuitement, étant donné l'apparition sournoise de la symptomatologie, et la forte suspicion concernant la transmission de la mutation causale à son fils.

DERMATOLOGIE ET ENDOCRINOLOGIE

C. Colmant, D. Maiter, B. Vandeleene, M. Baeck, L. de Montjoye

Louvain Med 2016; 135 (6): 375-383

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 22 octobre 2015, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux pathologies dermatologiques et endocrinologiques.

Le professeur D. Maiter nous donne les clés d'un bon usage des corticoïdes en dermatologie, de l'introduction du traitement à son sevrage. Le professeur B. Vandeleene nous rappelle les bases de la prise en charge du pied diabétique. Enfin, le professeur M. Baeck nous présente différents cas cliniques de pathologies cutanées survenant chez le patient diabétique

Pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses (1 mois)	98,18€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ*^{1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT $p=0.0023$]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

Once-weekly 

BYDUREON® Pen

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli.

2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.

3.FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine. Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour. L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant. Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

Populations particulières/Sujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

Atteinte de la fonction rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients. BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Atteinte de la fonction hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois. Un apprentissage adéquat est fortement recommandé pour les personnes autres que les professionnels de santé administrant le produit . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient. Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant. Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».

4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique. BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

Insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

Maladie gastro-intestinale sévère BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Pancréatite aiguë L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrotique ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.

Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les mégliténines), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Hypoglycémie Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères, par exemple une cholélithiase.

Interaction avec la warfarine Des notifications spontanées de cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été rapportées, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).

Arrêt de traitement Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.

4.5 Effets indésirables**Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée. Depuis que l'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché, l'événement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'événement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu

fréquemment (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données sources des essais cliniques d'exénatide comprennent 18 essais contrôlés versus placebo (21 essais versus comparateur actif) et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées

Affections du système immunitaire Réaction anaphylactique (Rare)
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent¹), Diminution de l'appétit (Fréquent¹), Déshydratation (Peu fréquent¹)
Affections du système nerveux Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent¹), Dysgueuse (Peu fréquent¹), Somnolence (Peu fréquent¹)
Affections gastro-intestinales Obstruction intestinale (peu fréquent¹), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Fréquence indéterminée²), Nausées, Diarrhée (Très fréquent¹), Vomissements (Fréquent¹)
 Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-œsophagien (fréquent¹⁻³), Distension abdominale, Eructation (fréquent¹), Eructation (Peu fréquent¹), Constipation, Flatulence (Fréquent¹)
Affections du rein et des voies urinaires Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée²).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée²), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent¹), Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée²), Abcès et cellulite au site d'injection (Fréquence indéterminée²), Hyperhidrose (Peu fréquent¹), Alopecie (Peu fréquent¹)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Prurit au site d'injection (Fréquent¹), Fatigue (fréquent¹), Erythème au site d'injection (Fréquent¹), Eruption au site d'injection (Peu fréquent¹), Asthénie (Fréquent¹), Nervosité (Rare)
Investigations INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Fréquence indéterminée²).
¹ Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de BYDUREON. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002)
² Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de BYDUREON (dénominateur inconnu).
Description des effets indésirables sélectionnés
Hypoglycémie L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % versus 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %). A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. **Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour. Réactions au site d'injection Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps. La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie. Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1). **Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC > 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversereactions@tagg.afmps.be. **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments , Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 12-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

L'ÉTÉ, PÉRIODE DE REPOS ET D'INSPIRATION



Cette édition de juin du Louvain Médical annonce le « break » estival, une période plus calme et sereine pour toute l'équipe éditoriale qui s'est activement mobilisée pour boucler ce dernier numéro avant la rentrée de septembre.

Partenaire fidèle de la vie Facultaire, notre revue offre à travers ce numéro un large écho à la proclamation des nouveaux promus. Cette cérémonie est aussi l'occasion de remettre à chaque nouveau médecin un exemplaire du Louvain Médical avec le ferme espoir que notre revue demeure un outil de choix de formation continue et concrétise une affiliation durable entre une nouvelle promotion et le Secteur des Soins de la Santé de l'UCL ainsi que l'ensemble des partenaires du Réseau Santé Louvain.

Ce numéro de juin inaugure une nouvelle rubrique, celle des résumés de recherche clinique. Pour de nombreux étudiants, le mémoire de recherche clinique (MRC) représente une étape importante de l'accomplissement des études de médecine et le résultat d'un

long travail de recherche original.

Le Louvain Médical publie dans cette édition de juin les résumés des neuf meilleurs travaux sélectionnés. Cette initiative devrait encourager davantage d'étudiants et leurs promoteurs à soumettre pour publication leurs travaux originaux.

Cet été est également l'occasion de préparer la rentrée. À ce propos, nous invitons toutes celles et ceux qui souhaitent partager leur expérience de nous adresser une contribution scientifique. Même si on ne peut nier l'intérêt d'observations cliniques ponctuelles et/ou des « cases reports », ce sont surtout les articles de revue et de synthèse, les recommandations pratiques, les réflexions vis-à-vis des problèmes de société qui devraient trouver place dans notre revue et combler ainsi les attentes de nos lecteurs.

Notre secteur, nos services cliniques, tous les hôpitaux du réseau regorgent de talents, d'innovations, d'esprits critiques, d'expériences dont le Louvain Médical peut fournir un écho valorisant, large et durable.

Au nom de l'ensemble de l'équipe éditoriale, je vous souhaite un été reposant, ressourçant et surtout inspirant.

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

CONGRÈS ECU-UCL DES 19, 20 ET 21 MAI 2016 : UN RENDEZ-VOUS RÉUSSI

Une fois encore, vous avez été très nombreux à rejoindre le congrès annuel de l'ECU (Enseignement Continu Universitaire) – UCL, sur le site de Louvain-en-Woluwe.

Une première cette année : l'entièreté du programme a été constitué à partir des suggestions des participants au congrès 2015. Le parcours au travers des nouveautés thérapeutiques, de la pédiatrie, de la chirurgie, de la pneumologie, de l'endocrinologie, des diagnostics en urgences et de la liaison hôpital-domicile ont rencontré un franc succès. Nous avons pu bénéficier d'exposés de très haute qualité et d'échanges riches avec l'auditoire.

Un numéro spécial du Louvain Médical riche est venu compléter les conférences et tous les exposés ont été podcastés pour permettre aux participants de revisiter à tout moment les présentations.

Comme lors des précédentes éditions, nous nous réjouissons de la participation enthousiaste de jeunes collègues de Médecine Générale. Elle témoigne de l'intérêt suscité par ce type d'organisation qui entretient le lien avec l'Alma mater.

Comme à l'accoutumée, l'ambiance s'est voulue cordiale et conviviale entre les nombreux participants.

Nous tenons à remercier particulièrement les laboratoires qui nous ont apporté leur soutien : AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Pfizer et Sanofi.

Je souhaite également remercier tous les collègues de la Commission de l'ECU de même que tous les orateurs qui ont préparé et délivré une superbe contribution, en plus des contraintes lourdes de leur activité quotidienne.

À tous d'excellentes vacances.

Pr. Philippe HAINAUT
Responsable académique
de l'ECU-UCL



TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®]

COVERSYL PLUS[®]

Preterax[®]



179^e PROMOTION DES MÉDECINS DE L'UCL

DISCOURS DU Pr. VINCENT BLONDEL, RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN



*Monsieur le vice-recteur,
Monsieur le prorecteur,
Messieurs les doyens et vice-doyens,
Chers collègues,
Chers parents et amis,
Chères étudiantes,
Chers étudiants,
Très chers diplômés,*

Quel magnifique diplôme ! Quel formidable métier ! Vous venez de réussir avec succès des études exigeantes. Vous y avez mis de la volonté, du temps, de la persévérance et de l'énergie. Bravo à tous. Aujourd'hui nous partageons pleinement cet aboutissement avec vous.

Je remercie très vivement celles et ceux qui vous ont accompagnés durant toutes ces années : vos professeurs, vos assistants, et tous les membres du personnel souvent présents au jour le jour.

En plus des obstacles liés à l'exigence de vos études, votre parcours a été semé d'embûches politiques. Le doyen de la Faculté de médecine, le Pr Dominique Vanpee, est depuis longtemps en première ligne pour faire aboutir une solution. Et il n'a jamais ménagé ses efforts. Au-delà des incompréhensions, des tensions et des difficultés, l'objectif de l'université et de votre doyen a toujours été la défense des intérêts de tous les étudiants de la faculté. Je souhaite lui témoigner publiquement toute ma reconnaissance.

J'associe à mes remerciements vos parents et votre entourage, et tous ceux qui ont été à vos côtés pour partager vos espoirs, vos choix, vos refus, vos enthousiasmes, tous

ceux qui vous ont écoutés et soutenus. Beaucoup sont présents ce matin. Je souhaite les remercier infiniment de la confiance qu'ils ont placée en Louvain.

Tous, nous sommes fiers de vous. Nous sommes fiers de votre parcours. Votre réussite honore tous ceux qui ont contribué à votre formation.

Voilà une étape importante franchie. Ne la voyez pas comme un aboutissement. Le monde a besoin de vous. Il a urgemment besoin de tout ce que vous avez à offrir.

Trouvez votre voie. Inventez le futur. Et soyez ambitieux. Nous avons tous besoin d'un futur ambitieux.

Soyez exigeants pour vous-même et pour votre vie. Soyez curieux, laissez-vous guider par votre enthousiasme et par vos rêves mais aussi par votre devoir et votre responsabilité.

Nous espérons, tout au long de votre parcours, vous avoir transmis des valeurs. La solidarité, la justice, le souci d'une société où chacun peut s'épanouir et le respect de tous. Ces valeurs sont aussi importantes que la formation que vous avez acquise. Faites-les vivre. Faites que le serment d'Hippocrate que vous avez prononcé ne soit pas vain.

Désormais vous êtes Louvain. Vous en portez les valeurs, l'esprit et aussi la responsabilité.

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

Bon vent à tous.



DISCOURS DU Pr. DOMINIQUE VANPEE, DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET MÉDECINE DENTAIRE



*Monsieur le recteur,
Monsieur le vice-recteur,
Monsieur le vice doyen,
Mesdames, Messieurs,
Chers collègues,*

Chers nouveaux diplômés, je peux dire maintenant chers nouveaux collègues. Au nom de l'ensemble des membres de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL, je vous adresse mes plus cordiales félicitations et mes vœux d'épanouissement personnel.

Vous méritez toutes et tous les félicitations et ce, indépendamment de votre grade. J'aimerais mettre en évidence que certains parmi vous ont réussi, malgré des conditions particulièrement difficiles, notamment des ennuis de santé. Je pense qu'ils méritent nos félicitations toute particulières.

Votre présence ici aujourd'hui est le résultat de votre travail. Elle est, aussi, le fruit de l'intervention d'autres personnes qui méritent votre reconnaissance. Je pense d'abord à vos parents, à vos familles, à vos proches qui ont rendu vos études possibles. Vous devez leur en être reconnaissants, et je tiens à les remercier d'avoir confié leurs enfants à la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain.

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

Votre formation, vous la devez avant tout à vous-mêmes, à ces efforts de tous les jours. Vos professeurs, le personnel scientifique, le personnel administratif et les assistants ont été là pour vous diriger, vous orienter et stimuler vos apprentissages.

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

Merci aux enseignants cliniciens des deux hôpitaux universitaires de l'UCL, aux maîtres de stages hospitaliers et en médecine générale, du Réseau Santé Louvain pour leur encadrement clinique.

Ce n'est pas le lieu ni le moment de faire ici un rappel historique des difficultés particulières et des points difficiles de l'année académique 2015-2016. J'évoquerai cependant rapidement trois points en rapport avec la vie facultaire, en occultant volontairement les problèmes de société tels que l'extrémisme, l'intolérance, les attentats, les grèves, les réfugiés, etc.

Comme premier point, j'aimerais évoquer la problématique des numéros Inami. Du fait d'un enfumage médiatico-politique, la communication dans ce dossier a été particulièrement complexe et difficile à gérer. Cela a entraîné quelques moments d'incompréhension entre les étudiants et le décanat.

Je suis bien conscient que cette année a été particulièrement difficile pour les étudiants, les parents et la Faculté. Suite à l'inertie du monde politique, au ping pong entre le niveau fédéral et communautaire, les étudiants ont dû, de manière inacceptable, attendre les vacances de Pâques avant qu'une décision politique ne vienne finalement confirmer le fait qu'ils auraient bien tous cette année une attestation de sélection pour poursuivre leur

formation. Une bonne nouvelle mais inutilement beaucoup trop tardive. J'espère que les étudiants de l'an prochain ne revivront pas la même situation. Le combat n'est malheureusement pas fini car nous n'avons reçu aucune garantie pour l'avenir. Avec l'Université, et plus particulièrement le Recteur dont je tiens à souligner l'engagement important dans ce dossier, la Faculté continuera le combat afin que tous les étudiants qui finaliseront leur cursus avec succès obtiennent l'accès à un numéro Inami. Je n'irai pas plus loin sur ce point.

Le second point que j'aimerais souligner est la mise en application générale du décret paysage au niveau de la Communauté française. Ce décret qui n'apporte aucune plus-value pédagogique entraîne une lourdeur de gestion importante et complexifie le parcours étudiants. Il va malheureusement aussi, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays qui utilisent ce système, prolonger la durée des études... Je n'approfondirai pas plus ce point que je voulais simplement souligner.

Comme **troisième point**, j'aurai une pensée pour les étudiants en fin de bac 1 qui passeront ici, dans ces locaux, leur concours d'accès au reste du cycle. 164 d'entre eux pourront passer en bac 2 à l'UCL, pas un de plus...

Domage que la Communauté française n'ait pas agréé la proposition humainement plus acceptable de mettre un concours d'entrée avec une année de propédeutique (ou mise à niveau). Cela aurait été plus raisonnable mais je n'irai pas plus loin dans cette discussion.

Comme le soulignait déjà le professeur Rombouts dans son discours de proclamation en 2003, il y a 13 ans, ici à ma place, je cite : « La permanente incertitude dans laquelle vous avez fait vos études, l'ambiance de compétition en grande partie secondaire aux choix politiques ne peut qu'avoir un effet négatif sur le processus éducatif ». Cette phrase était encore plus d'actualité pour vous en 2016. Malgré tout cela, vous avez gardé un esprit de collaboration et d'amitié entre vous. Merci !

Avant de terminer, je voudrais avoir une pensée toute particulière pour le professeur Etienne Olivier, parti trop tôt, brutalement, en pleine force de l'âge. Nous avons perdu un éminent professeur apprécié de ses étudiants.

Je voudrais que nous ayons aussi une pensée pour un étudiant ayant des ennuis de santé. Il a fini son année avec succès, dans des conditions difficiles. Pour l'encourager, je propose qu'on l'applaudisse bien fort afin de lui donner une bonne dose de courage pour la suite.

Je voudrais remercier Madame Virginie Abrial et l'ensemble du comité organisateur pour la préparation de cette proclamation.

Pour terminer, c'est surtout vers vous, chers nouveaux confrères, que je me tourne, pour formuler pour vous les vœux d'un bonheur très réel. J'espère que la fin de cette étape de formation est le début de belles aventures professionnelles, familiales et privées pour chacun d'entre vous.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE : DES ESSAIS CLINIQUES À LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

Les nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) ou anticoagulants oraux directs (AODs) constituent sans conteste une des plus grandes innovations thérapeutiques des dernières années. Il s'agit d'une thématique d'intérêt majeur et pertinent que le Louvain Médical adresse régulièrement à travers des articles de synthèse, des recommandations pratiques ou des éditoriaux.

Rares sont en effet les spécialités médicales qui ne sont pas de près ou de loin concernées par la bonne utilisation de ces nouvelles molécules. De plus en plus nombreux également sont les patients qui peuvent en bénéficier dans le cadre soit de la prévention, soit du traitement d'un accident thrombotique veineux ou artériel.

Après avoir été validés dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique lourde (arthroplastie de la hanche ou du genou), première étape d'un large et ambitieux programme de développement, c'est dans la prévention des accidents thrombotiques artériels survenant chez les nombreux patients en fibrillation auriculaire que les NOACs ont démontré une sécurité et efficacité désormais bien établies.

Plus récemment, c'est dans le traitement de la maladie thrombotique veineuse (MTEV) (thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et/ou embolie pulmonaire (EP)) que les NOACs ont prouvé leur efficacité et sécurité d'utilisation. Pour les patients présentant une TVP et/ou une EP, les NOACs représentent une alternative attractive par rapport aux anticoagulants classiques que représentent les héparines de bas poids moléculaire et/ou les antivitamines K.

L'impact potentiel des nouveaux anticoagulants dans ce contexte est considérable si l'on prend en compte le véritable enjeu de santé publique que représente la MTEV, complication de multiples circonstances fréquentes (chirurgie, hormonothérapie, cancer,...) et cause d'un nombre majeur de décès par EP estimé à près d'un demi-million annuellement dans l'Union Européenne.

C'est, animé par le souci de mieux prendre en charge la MTEV et son traitement anticoagulant, que plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques, aidés par de multiples équipes internationales de recherche, et avec le concours de plusieurs dizaines de milliers de patients, ont initié et mené avec succès les grandes études cliniques qui ont validé le rôle des NOACs dans la prise en charge de la MTEV. Elles concernent non seulement la phase aiguë et subaiguë du traitement de la MTEV, mais également la prévention secondaire prolongée des récurrences. Ce sont ces études que résume et confronte ce numéro du Louvain Médical, suite à un cycle de conférences qu'a récemment donné en Belgique le Professeur Giancarlo AGNELLI, expert dans ce domaine, initiateur et investigateur de plusieurs de ces essais cliniques.

Au-delà des protocoles des études et de leurs résultats, ce sont surtout les implications pratiques au quotidien que se propose de résumer les articles qui suivent. Distillées par l'expert et appliquées au quotidien, les conclusions des études sont traduites en recommandations pratiques qui concernent, entre autres, la phase aiguë de l'EP, la prise en charge des patients fragiles, l'anticoagulation prolongée, la prise en charge des patients cancéreux, les posologies et modalités de prise uni ou biquotidienne, le rôle des antidotes et du monitoring biologique.

Au travers de ce dossier original et de qualité, le comité éditorial du Louvain Médical nourrit l'ambition de promouvoir une bonne utilisation des NOACs.

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
Hémostase - Thrombose/hémophilie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

NOACS ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE: « TRANSLATING CLINICAL TRIALS INTO DAILY PRACTICE » BY AN INTERNATIONAL EXPERT, PROFESSOR GIANCARLO AGNELLI

C. Lambert

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) s'est profondément modifié ces dernières années suite au développement et à la validation des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs). Nos habitudes thérapeutiques sont en pleine mutation et une série de questions émerge, notamment au sujet de l'utilisation des NOACs dans la pratique quotidienne. Cet article, dans sa première partie, passe en revue les principales études cliniques ayant mené à la validation des NOACs dans la prise en charge de la MTEV. Dans la seconde partie, le Professeur Giancarlo Agnelli*, expert international, nous livre ses expériences et recommandations concernant l'usage des NOACs dans la MTEV.

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) (qui inclut la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire) représente dans les pays occidentaux la 3^{ème} cause de mortalité d'origine vasculaire, après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (1,2). Le traitement de la MTEV repose sur l'administration d'un traitement anticoagulant d'une durée minimale de 3 mois, voire davantage. Il est parfois prolongé au long cours, ce qui nécessite une réévaluation régulière des risques hémorragiques et des bénéfices antithrombotiques, à savoir la prévention des récurrences (2,3) (schéma 1). Le risque de récurrence d'accident thrombo-embolique veineux n'est en effet pas négligeable : il peut s'élever de 6 à 10% par an chez les patients ayant présenté une TVP et/ou une EP idiopathique, c'est-à-dire survenu(e) sans qu'un facteur favorisant réversible n'ait pu être mis en évidence (2).

Pendant des décennies la thérapie anticoagulante de la MTEV a consisté, dans sa phase initiale, en un traitement parentéral par une héparine non fractionnée administrée par voie IV ou SC, une héparine de bas poids moléculaire ou du fondaparinux SC pendant quelques jours, avec ensuite un relais oral par anti-

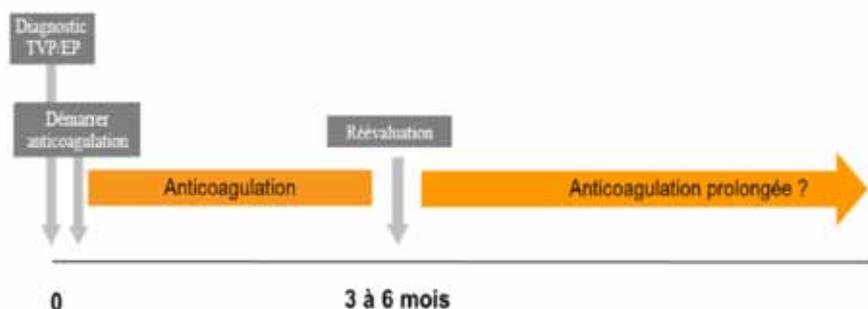
“Translating clinical trials into daily practice” by an international expert, Professor Giancarlo Agnelli

Due to the development and approval of new oral anticoagulants (NOACs), the treatment of venous thromboembolic disease (VTE) has changed dramatically over the last years. Our therapeutic habits are evolving, thus raising new issues, especially regarding the use of NOACs in daily practice. The first part of this paper reviews major clinical trials that have led to the approval of NOACs for VTE treatment. In the second part, the international expert Giancarlo Agnelli shares his experiences and recommendations regarding the use of NOACs in VTE.

KEY WORDS

NOAC, VTE, clinical trials, clinical practice

Schéma 1. Prise en charge de la MTEV.



Agnelli & Becattini, N Engl J Med 2010

* Giancarlo Agnelli est professeur de médecine interne à l'Université de Perugia, chef du département de Médecine interne et cardiovasculaire et de la Stroke-Unit à l'hôpital universitaire de cette même ville d'Italie. Il a été un membre actif des comités scientifiques de différentes études cliniques d'enregistrement des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) dans le traitement et la prévention des thromboembolies veineuses, notamment AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE. Enfin, il est l'auteur principal de nombreuses publications scientifiques dans des revues réputées.

vitaminique K (AVK), en visant un Ratio International Normalisé (INR) entre 2 et 3. L'utilisation des AVK présente toutefois de nombreux inconvénients associant une fenêtre thérapeutique très étroite, une variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse pouvant nécessiter de multiples adaptations du dosage, un délai d'action et de réversibilité, l'impérative nécessité de monitorings fréquents des INR, de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires et des risques hémorragiques liés aux surdosages (4).

Depuis quelques années, le paysage thérapeutique s'est toutefois étoffé avec la validation des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) – également nommés anticoagulants directs (DOACs) – dans le traitement et la prévention des récurrences de la MTEV, à travers 10 études et plus de 24.000 patients enrôlés. Les principales études ayant permis de démontrer l'efficacité et d'établir les bénéfices des NOACs sont listées dans le tableau n°1.

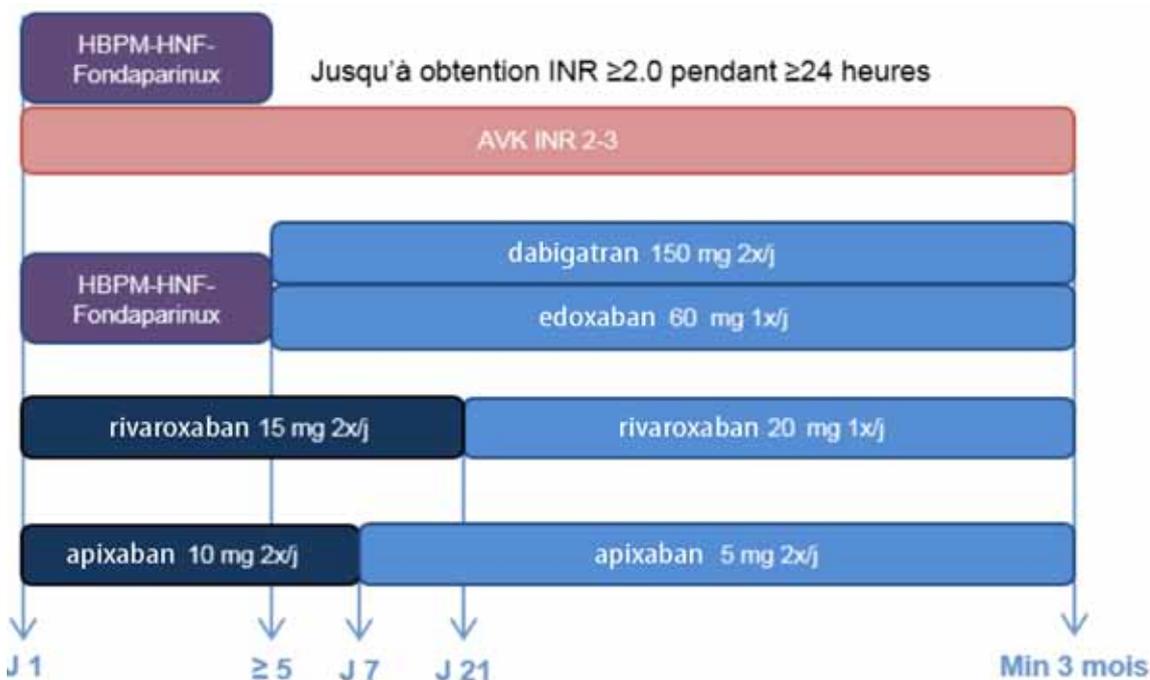
Rappelons que la famille des NOACs se compose de 4 molécules, une ciblant le facteur II activé (le dabigatran-Pradaxa®) et 3 ciblant le facteur X activé (le rivaroxaban-Xarelto®, l'apixaban-Eliquis® et l'edoxaban-Lixiana®). Le traitement de la MTEV par le dabigatran et l'edoxaban est précédé par une thérapie parentérale minimale de 5 jours avec une HBPM. Par contre, une dose de charge est de mise avec l'apixaban (1 semaine) et le rivaroxaban (3 semaines) utilisés en monothérapie, sans traitement préalable par une HBPM (Schéma n°2).

Dans la première partie de son exposé, le Professeur Agnelli a passé en revue les résultats des études qui ont démontré l'efficacité et la sécurité des NOACs dans la prise en charge de la MTEV (traitement initial et prolongé et prévention des récurrences au long cours).

Tableau 1.

Initiation	Phase de traitement		Phase d'extension (prévention secondaire)
	Produit de l'étude	Nom Etude	Nom Etude
Traitement initial par HBPM pendant 5 jours	DABIGATRAN	RE-COVER I	RE-MEDY
	DABIGATRAN	RE-COVER II	RE-SONATE
	EDOXABAN	HOKUSAI-VTE	/
Monothérapie Dose de charge 1-3 semaines	RIVAROXABAN	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	EINSTEIN-EXT
	APIXABAN	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT

Schéma 2. AVK et NOACs dans le traitement aigu de la MTEV



Kearon et al. Chest 2012;141:e4195-e4945; Schulman et al. N Engl J Med 2009;361:2342-52; Schulman et al. Circulation 2014;129:764-72; EINSTEIN Investigators N Engl. J Med 2010;363:2499-2510; Agnelli et al. N Engl J Med 2013;369:799-808. Büller et al. N Engl J Med 2013 ;369:1406-15

DABIGATRAN ET ÉTUDES RECOVER

RE-COVER I est une étude de non infériorité, randomisée, en double aveugle, qui compare le dabigatran 150 mg 2x/j avec la warfarine (INR cible entre 2 et 3). Le critère primaire d'efficacité portait sur la récurrence endéans 6 mois d'événements thrombo-emboliques symptomatiques documentés, entraînant oui ou non le décès. Pendant les 6 mois d'observation, parmi les 1274 patients inclus dans le bras dabigatran, 30 (2,4%) ont présenté une récurrence thrombo-embolique veineuse versus 27 (2,1%) parmi les 1265 patients du bras AVK. La différence de risque est de 0,4% (intervalle de confiance 95% - 0,8 à 1,5; $p < 0,001$ pour la marge pré-spécifiée de non infériorité), ce qui confirme la non infériorité du dabigatran sur le critère primaire d'efficacité. En termes de sécurité, sous dabigatran, on a noté 1,6% d'hémorragies majeures (major), 5,6 % d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes (major + NMCR) et 16,1 % pour l'ensemble des hémorragies majeures et mineures (all) versus respectivement 1,9%, 8,8% et 21,9% pour les patients sous warfarine. Le risque hémorragique sous dabigatran était donc similaire ou plus faible que sous warfarine (5). L'étude RE-COVER II a confirmé les résultats de non infériorité du dabigatran dans la prévention de récurrence de la MTEV ainsi que la réduction en termes de saignement de tout type (all) et de la combinaison des saignements majeurs + saignements non majeurs mais impactant sur la clinique (major + NMCR) (6).

RIVAROXABAN ET ÉTUDES EINSTEIN

Les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE sont des essais de non infériorité conduits en ouvert, randomisés, guidés par un événement (event-driven), comparant le rivaroxaban seul (15mg 2x/j pendant 21 jours puis 20 mg/j) avec un traitement parentéral par enoxaparine puis relais par AVK (avec un INR cible entre 2 et 3). Le traitement était poursuivi pendant 3, 6 ou 12 mois selon les cas, chez des patients présentant une thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique (EINSTEIN-DVT) ou une embolie pulmonaire (EINSTEIN-PE). Le critère principal d'efficacité était la récurrence d'un événement thrombo-embolique et le critère principal de sécurité la survenue d'un saignement majeur ou cliniquement significatif. La non infériorité du rivaroxaban sur le critère primaire d'efficacité a été obtenue avec 2,1% de récurrence sous rivaroxaban versus 1,8% sous enoxaparine-AVK (intervalle de confiance 95% - 0,44 à 1,04; $p < 0,001$ pour la marge pré-spécifiée de non infériorité) dans l'étude EINSTEIN-DVT. Elle a également été démontrée dans l'étude EINSTEIN PE avec 2,1% de récurrence sous rivaroxaban versus 1,8% dans le bras enoxaparine-AVK (intervalle de confiance 95% - 0,75 à 1,68; $p < 0,003$ pour la marge pré-spécifiée de non infériorité). L'incidence de l'ensemble des événements hémorragiques (major + NMCR) s'est révélée similaire chez les patients traités par rivaroxaban ou par enoxaparine-AVK (8,1% dans les 2 groupes pour EINSTEIN-DVT et 10,3% pour le groupe rivaroxaban versus 11,4% pour le bras enoxaparine-AVK pour EINSTEIN-PE) (7,8).

APIXABAN ET ÉTUDES AMPLIFY

AMPLIFY est une étude randomisée, double aveugle, comparant l'apixaban (dose de 10 mg 2x/j pendant 7 jours suivi de 5 mg 2x/j pendant 6 mois) avec un traitement standard par enoxaparine puis warfarine, chez 5395 patients victimes d'un événement thrombo-embolique veineux aigu. Le critère primaire d'efficacité portait sur la récurrence d'événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou les décès relatifs aux TVP. Le critère de sécurité primaire était les saignements majeurs. On a noté des récurrences chez 2,3% des patients du groupe apixaban versus 2,7 dans le groupe HBPM-AVK (risque relatif, 0,84; intervalle de confiance 95% - 0,6 à 1,18 ; $p < 0,001$ pour la marge pré-spécifiée de non infériorité) ce qui confirme la non infériorité de l'apixaban sur le critère primaire d'efficacité. Il n'y a pas eu plus de récurrences de TVP au cours des 2 premières semaines de traitement malgré l'absence d'utilisation d'HBPM, souligne le Professeur Agnelli (9). On a noté 0,6% d'hémorragies majeures (major) dans le bras apixaban versus 1,8% dans le bras HBPM-AVK (risque relatif, 0,31; intervalle de confiance 95% - 0,17 à 0,55; $p < 0,001$ pour la supériorité). Le critère composite d'accidents hémorragiques majeurs additionnés aux hémorragies non majeures mais cliniquement significatives (major + NMCR) a été présent chez 4,3% des patients sous apixaban versus 9,7% des patients sous HBPM-AVK (risque relatif, 0,44; intervalle de confiance 95% - 0,36 à 0,55; $p < 0,001$ pour la supériorité). Le recours à l'apixaban a donc été associé à significativement moins de saignements que le traitement standard (1).

EDOXYBAN ET ÉTUDES HOKUSAI

Hokusai est une étude de non infériorité, randomisée, double aveugle, comparant des patients avec un événement thrombo-embolique aigu traités initialement par une héparine puis randomisés dans le bras warfarine ou edoxaban 60 mg/j (30 mg/ jour selon la fonction rénale et le poids du patient). La durée du traitement était de 3 à 12 mois. Le critère primaire d'efficacité portait sur la récurrence d'événements thrombo-emboliques symptomatiques. L'edoxaban s'est montré non inférieur à la warfarine avec 3,2% de récurrence de MTEV versus 3,5% (risque relatif, 0,89; intervalle de confiance 95% - 0,7 à 1,13 ; $p < 0,001$ pour la non infériorité). Le critère de sécurité principal était la survenue d'hémorragies majeures (major) et non majeures mais cliniquement significatives (NMCR) (8,5% des patients sous edoxaban et 10,3% des patients sous warfarine (risque relatif, 0,81; intervalle de confiance 95% - 0,71 à 0,94; $p < 0,004$ pour la supériorité). En ce qui concerne les saignement majeurs seuls, on en a observé 1,4% dans le bras edoxaban versus 1,6% dans le bras warfarine (risque relatif, 0,84; intervalle de confiance 95% - 0,59 à 1,21; $p < 0,35$, négatif pour la supériorité). A nouveau, cette étude démontre un profil de sécurité favorable pour l'edoxaban sur les hémorragies cliniquement significatives mais pas sur les saignements majeurs (10).

NOACS ET MTEV : RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

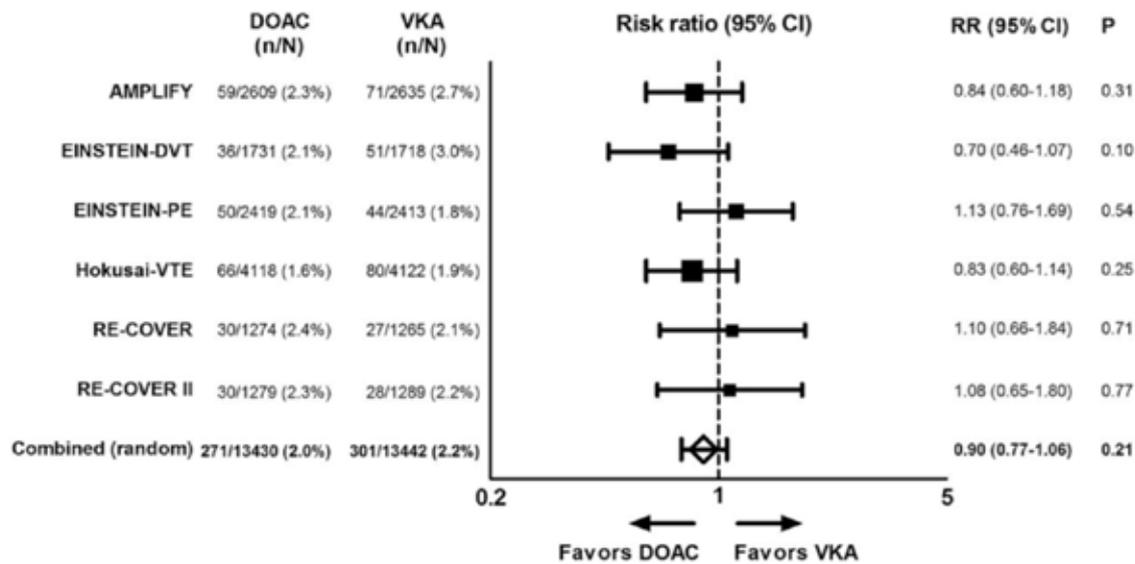
Pour résumer ces résultats, 3 méta-analyses des études évaluant les NOACs par rapport aux AVK dans le traitement de la TVP et la PE ont montré une efficacité similaire et une réduction significative du risque de saignement majeur avec les NOAC par rapport aux AVK. Même s'il existe des résultats spécifiques à chacun des NOAC et si chaque molécule apporte une contribution différente au résultat total, aucune étude n'a comparé les NOACs directement entre eux (11-12-13) (schéma 3).

MTEV ET ANTICOAGULATION PROLONGÉE PAR NOACS

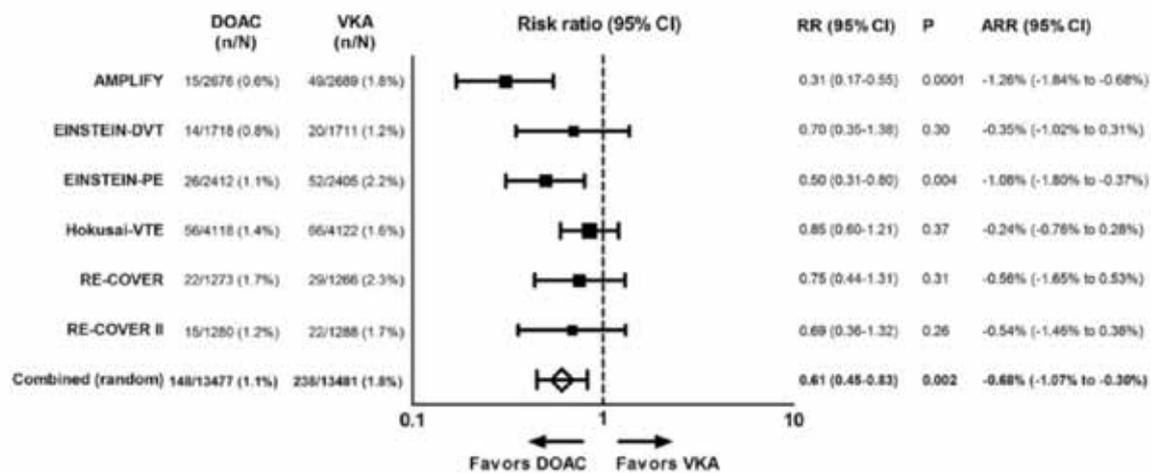
L'extension du traitement anticoagulant de la MTEV a été étudiée pour le Rivaroxaban (EINSTEIN-EXT), le dabigatran (RE-SONATE et REMEDY) et l'apixaban (AMPLIFY-EXT). Les critères évalués étaient l'efficacité en termes de prévention de récurrence de thrombose veineuse et la sécurité hémorragique. Le design de ces études est détaillé dans le tableau 2. L'efficacité d'un traitement prolongé par NOAC a été comparée soit à un AVK (warfarine) soit à un placebo.

Schéma 3.

A. First recurrent VTE or VTE-related death.



B. Major bleeding.



A. First recurrent VTE or VTE-related death and B. Major Bleeding. A. For first recurrent VTE or VTE-related death van Es et al. used for Hokusai-VTE event data for the on-treatment period Heterogeneity: $I^2 = 0\%$; $P = .53$. B. The sums of numbers of events from RE-COVER and RE-COVER II with respect to major bleeding slightly differ from those in the pooled analysis, as van Es et al used data from the pooled analysis because these were most accurate. Heterogeneity: $I^2 = 51\%$, $P = .07$. ARR, absolute risk reduction. van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975.

Head-to-head studies do not exist, and direct comparisons between agents may not be made.

Tableau 2.

PRODUIT	ETUDE	TRAITEMENT AVANT RANDOMISATION	DOSE	COMPARATEUR	DURÉE MOIS
dabigatran	RE-SONATE	6 à 18 mois AVK ou dabigatran	150 mg 2x/j	Placebo	6
rivaroxaban	EINSTEIN-EXT	6 à 12 mois AVK ou rivaroxaban	20 mg/j	Placebo	6-12
apixaban	AMPLIFY-EXT	6 à 12 mois de traitement standard ou apixaban	2.5 mg 2x/j 5 mg 2x/j	Placebo	12
dabigatran	RE-MEDY	3 à 12 mois d'AVK ou dabigatran	150 mg 2x/j	warfarine INR 2-3	6-36

Le dabigatran s'est montré efficace pour la prévention de la MTEV létale ou non (0,4% pour le dabigatran versus 5,6% pour le placebo dans RE-SONATE et 1,8% pour le Dabigatran versus 1,3% pour la warfarine dans RE-MEDY). Le traitement par dabigatran s'est accompagné d'un risque plus faible pour les saignements majeurs et pour les majeurs plus les saignements relevant non majeurs (0,9% (major) et 5,6% (major + NMCR)) par rapport la warfarine (1,8% (major) et 10,2% (major + NMCR)). Par contre l'ensemble des saignements majeurs et non majeurs mais relevant (major + NMCR) a été plus élevé dans le groupe dabigatran (5,3%) que dans le groupe placebo (1,8%) (14).

Des résultats similaires ont été obtenus avec le rivaroxaban : récurrence des MTEV chez 1,3% des patients sous rivaroxaban versus 7,1% sous placebo et saignements majeurs et cliniquement relevant (major + NMCR) plus élevés dans le groupe rivaroxaban (6%) que le groupe placebo (1,2%) (7).

L'étude AMPLIFY EXTENSION se démarque par une prophylaxie prolongée utilisant soit une dose de 2,5 mg 2x/j soit une dose de 5mg 2x/j d'apixaban versus un bras placebo. Un accident thrombo-embolique létal ou non est survenu chez 1,7% des patients dans les groupes apixaban, tant pour 2,5mg 2x/j que pour 5mg 2x/j versus 8.8% des patients sous placebo. La réduction des doses d'apixaban

dans cette phase de prévention secondaire n'a donc pas modifié l'efficacité. La mortalité toute cause confondue a été de 0,8% pour la faible dose et 0,5% pour la forte dose d'apixaban versus 1,7% pour les témoins placebo. Le taux de saignement majeur (major) a été de 0,2% pour la faible dose d'apixaban et 0,1% pour la posologie plus élevée versus 0,5% pour le placebo. Ces résultats illustrent donc l'absence d'augmentation des saignements majeurs malgré 12 mois de traitement anticoagulant à faible dose (2 x 2.5 mg/j). Les saignements non majeurs mais relevant (NMCR) ont été de 4,2% sous apixaban 5mg, 3,0% sous apixaban 2,5 mg et 2,3% dans le groupe placebo. L'anticoagulation prolongée avec apixaban se révèle donc efficace aux 2 dosages pour prévenir les récurrences de TVP sans pour autant majorer le risque hémorragique (2). A faible dose (2,5 mg, 2x/j), le risque hémorragique ne diffère pas de celui associé à l'utilisation d'un placebo.

**Interview du Professeur Giancarlo Agnelli:
unmet clinical needs with NOACs :
l'avis de l'expert à travers des questions – réponses,
débat animé par le Professeur Philippe Hainaut.**

« Au vu des résultats des études, on peut se demander pourquoi les habitudes de traitement de la MTEV mettent autant de temps à se modifier » fait d'emblée remarquer le Professeur Agnelli.

Pourquoi donne-t-on une HBPM au début du traitement pour certains NOACs et une dose de charge en monothérapie pour les autres ?

« Ce sont des choix faits lors du design des études. L'objectif principal était la prévention des récurrences précoces mais par des approches différentes : une bi-thérapie ou une monothérapie avec une dose de charge. »

En cas d'EP (non massive), faut-il privilégier une HBPM puis un NOAC ou peut-on avoir recours à un NOAC en monothérapie ?

« L'important est de classer le risque de décès lié à l'EP (selon l'ESC 2014) (21). Pour le faible risque (21% des EP), autant utiliser un NOAC en monothérapie vu la simplicité d'utilisation. En cas de risque élevé (11%), le traitement initial sera classique (thrombolyse/héparine) jusqu'à stabilisation hémodynamique, avec ensuite un relai éventuel par un NOAC. Pour la catégorie à risque intermédiaire faible, il s'agit également d'une bonne indication pour un NOAC d'emblée en monothérapie. Enfin, pour la classe de risque intermédiaire élevé, il n'y a pas encore de données validées qui permettent de choisir la stratégie initiale. »

Quelle dose d'apixaban dans le traitement initial de l'EP chez patients fragiles ?

« Si le patient est éligible pour recevoir de l'apixaban, il faut s'en tenir aux doses validées dans les études à ce stade. En ce qui concerne l'insuffisance rénale, bien que le RCP (22) de l'apixaban permette son utilisation entre 15 et 29 ml/min, pour ma part, les patients ayant une clearance de la créatinine inférieure à 25-30 ml/min ne doivent pas recevoir de NOAC. »

Qui est candidat à une anticoagulation au long cours dans la MTEV ?

« Il s'agit en général d'un second épisode de TVP idiopathique, d'un syndrome anti-phospholipides (SAPL) ou du contexte de cancer. Dans le cas d'un premier épisode TVP idiopathique, il n'y a pas de recommandation bien établie et l'indication se discutera au cas par cas. Avec les données des études comme AMPLIFY-EXT (2), nos habitudes vont probablement se modifier avec le risque éventuel de traiter plus voire trop de patients au long cours ».

Quelle est la place des NOACs dans la MTEV des patients avec un cancer ?

« Les données sont limitées. Dans les études, peu de patients (3-8%) avaient un cancer. Toutefois, en pratique clinique 20% des patients avec MTEV ont un cancer. Il faut donc plus de données pour cette population. Actuellement seules les HBPM sont recommandées pour le traitement de la MTEV dans un contexte néoplasique. Une méta-analyse montre toutefois que chez les 1132 patients avec un cancer inclus dans 6 études de validation des NOACs, il y avait une réduction de 37% de risque de récurrence de MTEV. (13). Des études sont en cours pour valider les NOACs en oncologie. »

Les patients fragiles sont-ils bien représentés dans les études ?

« Si on prend les sous-groupes comme patient âgé et/ou avec une clearance de la créatinine de 30-50ml/min, ce sont ceux qui tirent le plus d'avantage à être traités par un NOAC (15-19). »

Faut-il réduire les doses d'apixaban chez les patients dits fragiles ?

« Il n'y a pas eu de réduction de doses dans le design de l'étude AMPLIFY. L'objectif était de traiter efficacement et de protéger au mieux les patients d'une récurrence de TVP ou EP (notamment fatale) ; c'est pourquoi il a été décidé de ne pas réduire les doses. Si on veut atteindre les résultats de l'étude, il faut utiliser les doses de l'étude. ».

Le profil de sécurité favorable de l'apixaban dans les études AMPLIFY s'explique-t-il par la dose, la prise bi-quotidienne ou les deux ?

« C'est probablement la combinaison de ces 2 caractéristiques de l'apixaban qui explique ce profil de sécurité. Ces résultats ne sont toutefois pas opposés aux résultats de sécurité des autres NOACs mais les renforcent. Deux prises par jour est peut-être moins pratique mais permet d'éviter un pic d'anticoagulation et de réduire le risque de saignements ».

Chez des patients à haut risque de récurrence, au terme des 6 mois de traitement, faut-il réduire la dose d'apixaban à 2,5 mg/ 2x/j ou garder 5 mg 2x/j ?

« Dans la prévention secondaire, les données ont montré des résultats d'efficacité similaires avec 2,5 et 5 mg au long cours (2). On est face à une molécule qui offre un dosage lors de l'initiation (10mg 2x/j), un dosage pour le traitement pendant 6 mois (5mg 2x/j) puis un dosage pour le traitement au long cours (2,5mg 2x/j) (1,2). Cette courbe dans les doses suit celle du risque de récurrence qui diminue avec le temps, mais il reste quelques patients à haut risque de récurrence qui ne seront peut-être pas suffisamment protégés avec le dosage approuvé de 2,5 mg. Des études doivent être menées pour nous aider à mieux identifier cette population et voir si elle nécessite un dosage différent. »

Peut-on traiter une TVP centrale (associée ou non à un cathéter) et une TVP des membres supérieurs par un NOAC ?

« Nous n'avons pas encore de données avec les NOACs dans cette indication, une approche classique pour les TVP centrales reste de mise pour le moment. Par contre la physiopathologie de la TVP des membres supérieurs est similaire à celle des membres inférieurs et des centres utilisent déjà les NOACs dans cette situation. Mais les données sont encore peu nombreuses et des études à ce sujet sont en cours ».

Avons-nous besoin des antidotes ?

« Peu de situations les nécessitent en pratique. Avoir un antidote est un avantage mais l'usage sera très occasionnel en clinique et le risque d'utilisation abusive n'est pas négligeable ».

Quelle est la place du monitoring avec les NOACs ?

« Il n'y a pas de raison de « monitorer » les NOACs. Ils ont été conçus pour ne pas devoir le faire. Une mesure de la concentration circulante du NOAC peut toutefois s'avérer utile dans des situations bien particulières (saignement, urgence préopératoire) ».

Quelle est l'importance des registres VTE « real life » avec les NOACs ?

« Les patients des études sont-ils vraiment différents de la vraie vie ? Plus de données en pratique clinique est toujours intéressant mais elles ne doivent pas mettre en doute les résultats des études cliniques. Le registre Xalia (20) semble confirmer la sécurité du rivaroxaban ».

RÉFÉRENCES

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al.* AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; Aug 29;369(9):799-808.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al.*; AMPLIFY-EXT Investigators. apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; Feb 21;368(8):699-708.
3. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; Jul 15;363(3):266-74.
4. Laroche JP, Juliard JM, Touzé E, Pernès JM, Drouet L. Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire: devoir d'information. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2012; 24 (6): 261-5.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H *et al.*; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; Dec 10;361(24):2342-52.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P *et al.*; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; Feb 18;129(7):764-72.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; Dec 23;363(26):2499-510.
8. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
9. Raskob GE, Gallus AS, Sanders P, Thompson JR, Agnelli G, Buller HR, *et al.* Early time course of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. *Thrombosis and Haemostasis* 2016; 115(4): 809-16.
10. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013 Oct 10;369(15):1406-15.
11. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12(3):320-8.
12. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; Sep 18;124(12):1968-75.
13. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; Feb;147(2):475-83.

RÉFÉRENCES

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D *et al*; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; Feb 21;368(8):709-18.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, *et al*. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35(28):1864-72.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR *et al*. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130(2):138-46.
- Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H *et al*. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016; 115(1):152-60.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M *et al*. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22):2821-30.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC *et al*. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19):2387-94.
- Agno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J *et al*. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, noninterventional study. *Lancet Haematol* 2016; Jan 8;3(1):e12-21.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, *et al*. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
- Eliquis: EPAR – Product Information, EU. Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG. 15/04/2016. Available from: www.ema.europa.eu

BMS/Pfizer organised and funded this meeting, including the writing of this article, but had no influence on the content
432BE16PR07532/160349FR

Correspondance

Dr. CATHERINE LAMBERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie adulte
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
catherine.lambert@uclouvain.be

L'ÈRE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

M. Einhorn

En février une table ronde au sujet des nouveaux anticoagulants oraux a eu lieu à Bruxelles, qui a vu des experts belges de différentes spécialités échanger leur point de vue avec le Pr Giancarlo Agnelli.

Divers aspects de la prescription et de l'utilisation en pratique quotidienne des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs - également appelés anticoagulants oraux directs ou DOACs) ont été évoqués lors de ce débat particulièrement fécond. Les avantages de ces molécules par rapport aux anticoagulants classiques, l'efficacité et la sécurité qu'ils offrent ont fait l'objet de discussions, de même que l'intérêt ou les limitations éventuelles de leur utilisation dans un certain nombre de situations particulières. Le professeur Agnelli, fort de son expertise incontestable en la matière, a tenté de répondre aux interrogations et de réagir aux réflexions des uns et des autres.

LE PROBLÈME DES « PATIENTS FRAGILES »

« Comment convaincre nos confrères, particulièrement en ce qui concerne la prescription des NOACs à des patients âgés ? », demande le Pr Serge Motte.

« *Cela peut paraître surprenant, mais dans toutes les études dont nous disposons, les patients qui profitent le plus des NOACs sont précisément les personnes âgées¹⁻²* », répond le Pr Agnelli. « *Il y aura des études spécifiques avec des patients plus âgés, mais pour moi il n'y a absolument aucune raison de les exclure des bénéfices qu'apportent les NOACs. Et si vous hésitez, commencez les NOACs avec des patients « jeunes », faites-vous votre propre expérience et vous arriverez ensuite à en prescrire à de patients âgés !* »

Qu'en est-il par ailleurs de ces autres patients fragiles, ceux qui ont une fonction rénale altérée, finalement pas très nombreux dans les grandes études cliniques d'enregistrement?

Pour le Pr Agnelli, les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée bénéficient aussi de la prescription des NOACs^{1,3,4}. L'apixaban semble

être une molécule de choix pour des patients fragiles, notamment ceux qui ont une fonction rénale altérée^{1,3}. Pour lui, on choisira chez ceux-ci une molécule à deux prises par jour, « *peut-être moins pratiques pour le patient, mais évitant davantage un pic dans la journée, ce qui est le facteur déterminant pour les saignements* ». De plus, si la compliance semble plus facile avec une seule dose, sauter la seule dose quotidienne peut avoir potentiellement des conséquences cliniques plus graves qu'oublier une des deux doses dans la journée⁵.

Le Pr Jean-Claude Wautrecht fait remarquer qu'outre la question de l'âge, les praticiens soulèvent régulièrement l'objection de la différence entre les patients inclus dans des études cliniques et les « vrais » patients, ceux que l'on voit dans la pratique quotidienne. « *Ces patients âgés souffrent souvent de comorbidités variées et sont de ce fait fréquemment polymédiqués.* »

A ce sujet, le Pr Agnelli pense qu'il ne faut pas exagérer les différences entre les patients inclus dans les études cliniques et ceux que l'on voit lors de ses consultations au cabinet ou à l'hôpital. Le Dr Cauchie confirme que le problème des interactions médicamenteuses est souvent difficile à gérer et qu'en Belgique, on a la chance de disposer par ailleurs de pharmaciens cliniciens qui peuvent aider le médecin à le résoudre.

« *Là encore il y a un net avantage pour les NOACs par rapport à la warfarine, car ces interactions sont moins nombreuses⁶⁻⁹*, précise Agnelli. »

Pour éviter les doses élevées en début de traitement, le Dr Muriel Sprynger se demande si on ne pourrait pas commencer par une héparine de faible poids moléculaire et puis passer à un NOAC, chez des patients âgés et fragiles.

« *Je ne vois pas pourquoi ce type de patients devraient être privés, même pendant un nombre limité de jours, du bénéfice d'un NOAC : une analyse de l'étude AMPLIFY à 7 jours¹⁰ montre que 2x10mg/jour d'apixaban offre la même efficacité que le traitement standard Héparine-AVK, sans augmenter les saignements, que du contraire* », répond Giancarlo Agnelli. « *Les études avec les NOACs ont choisi différentes approches : héparine suivie de NOAC ou NOAC*

en monothérapie d'emblée ; elles se sont toutes montrées efficaces¹¹⁻¹⁶. Personnellement je préfère la simplicité de commencer immédiatement par une monothérapie NOAC ».

L'ANTICOAGULATION DANS LES SITUATIONS D'URGENCE

Le Pr Pierre Mols, en tant qu'urgentiste, considère qu'il serait important de disposer rapidement d'un antidote des molécules concernées en cas de nécessité. Il souligne le fait que les patients que l'on voit en urgence sont souvent des patients âgés prenant bien d'autres médicaments et ayant notamment une *clearance* de la créatinine réduite. S'ils ont par exemple une infection pulmonaire, cette *clearance* va encore diminuer et il y aura un déséquilibre important qui posera problème pour tous les médicaments qui leur sont prescrits. En médecine aiguë, cette question est importante.

Le Pr Agnelli acquiesce totalement sur ce point. Soulignant qu'il s'occupe lui-même également d'urgences, il pense qu'il faudrait élaborer une politique bien définie pour ces cas, sous forme de *protocoles d'interventions : que faire si...* Il revient lui-même sur l'importance de l'antidote, car s'il y a moins d'hémorragies sous NOACs¹⁷ et pour certains un taux de mortalité réduit¹⁸⁻¹⁹ par rapport à la warfarine, le patient peut néanmoins présenter un saignement qui pose problème. Il faut donc être préparé à cette éventualité. « Dans le registre de mon hôpital, 32 patients se sont présentés avec un saignement majeur, pour 2 d'entre eux seulement j'aurais souhaité un antidote ; pour les autres, les moyens classiques comme les concentrés plasmatiques ou les facteurs recombinant étaient suffisants et nous avons comptabilisé moins de décès sous NOACs. »

Pierre Mols insiste également sur le fait qu'une TVP ou une EP, tout comme un mélaena, ne sont jamais que les « symptômes » d'un problème sous-jacent: même si ces nouvelles thérapeutiques semblent apporter beaucoup de facilité d'utilisation il ne faut jamais oublier ou négliger de maintenir un raisonnement clinique rigoureux pour en rechercher la cause, ce en quoi le Pr Agnelli est entièrement d'accord. Il estime que l'on peut renvoyer les patients chez eux pour y poursuivre leur traitement après une hospitalisation relativement courte à condition notamment de procéder à une stratification du risque correcte. Dans cet ordre d'idée, si tout le monde s'accorde pour reconnaître l'intérêt des séjours courts lorsque c'est possible - Et tout cela sera évidemment plus simple si le patient est sous NOAC - il semble que pour les populations socialement plus défavorisées, cela vaut sans doute la peine de maintenir une hospitalisation de 24 voire 48h, afin justement de compléter l'examen clinique et de demander l'avis gastro ou gynéco éventuellement nécessaire, sachant qu'une fois l'urgence réglée, le plus souvent le patient ne reviendra pas consulter...

Le Pr Wautrecht ajoute que l'on devrait peut-être réorganiser les soins et prévoir d'office de renvoyer le patient chez un

spécialiste pour une évaluation/investigation complète un mois après l'intervention en urgence.

QUID DU MONITORING SOUS NOAC ?

Le Pr Agnelli est formel : « il faut vraiment faire la distinction entre monitoring et mesure ponctuelle. » Si pour les NOACs le monitoring n'est pas nécessaire, et c'est un des avantages qu'ils présentent, il y a bien sûr des situations où on a besoin d'une évaluation claire de l'activité anticoagulante, notamment les hémorragies importantes et les interventions chirurgicales urgentes.

Le Dr Cauchie précise que les mesures ne sont pas si difficiles à faire et qu'à Charleroi par exemple, les hôpitaux se sont organisés pour que 1 service d'urgence soit équipé pour les faire et réalise les évaluations pour 3 hôpitaux différents.

LA PRESCRIPTION DES NOACs CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX

Les accidents thromboemboliques surviennent plus fréquemment chez les patients cancéreux ; on évalue que dans 5 à 20% environ des cas de TVP ou d'embolie pulmonaire il y a effectivement un cancer.

Jean-Claude Wautrecht rappelle que lorsqu'un patient cancéreux arrive à l'hôpital avec un accident thromboembolique, on lui administre, conformément aux *guidelines*, une héparine de faible poids moléculaire. Il demande au Pr Agnelli quelle est sa position en la matière.

Pour G. Agnelli, cela dépend du type de cas : « Si je dois prendre en charge un patient âgé souffrant d'un cancer du pancréas et qui a une espérance de vie de 3 à 4 mois, je lui donnerais effectivement une LMWH. Si je dois soigner une patiente de 45 ans, atteinte de cancer du sein et soucieuse de continuer à mener une vie normale et active, je n'aurais aucun problème à utiliser l'apixaban ou un autre NOAC. Je me baserais donc sur mon jugement clinique et me déciderais en fonction de la situation du patient, car, si ces molécules n'ont pas encore été testées chez les patients cancéreux⁶⁻⁹, il n'y aucune recommandation interdisant d'utiliser les NOACs chez ces patients, même si la prudence est de mise en cas de cancer évolutif. »

Dans les études d'enregistrement des NOACs en TVP/PE il n'y avait guère plus de 3 à 8% de patients cancéreux et ces patients n'avaient pas de cancers à des stades avancés continue Mr Agnelli. « Or, nous savons que 20% des patients que nous traitons sont cancéreux », reconnaît-il. C'est pour pallier au manque de preuves à ce sujet qu'il annonce la mise sur pied d'une vaste étude avec apixaban dans sept pays dont le nôtre. Malgré la carence actuelle de données extensives concernant les patients cancéreux sous NOACs, une sub-analyse de toutes les études de référence montre des résultats encourageant dans ce domaine, avec un bénéfice des NOACs chez ces patients²⁰.

« Et en cas de nécessité de biopsie chez ces patients - ajoute Mr Agnelli -, ce qui n'est pas rare, l'utilisation d'un NOAC représente un réel avantage car on peut l'arrêter 12 heures avant cet acte technique, effectuer l'examen et redémarrer le traitement immédiatement. Sous warfarine, au contraire, le processus est bien plus compliqué. »

MIEUX ADAPTER LES DOSES À LA SITUATION DU PATIENT ?

Au vu des résultats, le Pr Kristin Jochmans se demande si, rétrospectivement, il n'aurait pas été plus intéressant d'avoir choisi une dose initiale encore plus élevée ? Cela n'aurait-il pas permis d'obtenir, durant les premières semaines de traitement, un effet encore plus prononcé sur les récidives ?

Selon le Pr Agnelli, cette option pourrait en effet théoriquement se concevoir. C'est bien parce qu'on a conscience de l'augmentation des risques pendant les premiers jours/semaines que les études qui ont choisi de démarrer d'emblée en monothérapie NOAC ont choisi d'augmenter la dose pendant les 7 premiers jours pour l'apixaban et les 3 premières semaines pour le rivaroxaban ajoute-t-il. Et une analyse récemment publiée pour l'étude AMPLIFY montre qu'on n'a pas observé plus de récidives à 7 ou 21 jours avec l'apixaban et que la différence en termes de diminution des saignements se marque dès le 5^{ème} jour¹⁰.

Il évoque aussi qu'avec la warfarine, selon son expérience, les essais de diminution de doses ont constamment échoué.

En ce qui concerne l'adaptation éventuelle des doses, Gianfranco Agnelli insiste sur la différence importante entre l'anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire et celle après un accident thromboembolique. En cas de FA, on peut adapter la dose d'apixaban en fonction de la situation des patients, alors qu'aucune étude ne permet de dire que l'on peut faire cela après un accident thromboembolique.

« Il ne faut pas oublier que dans la FA on fait de la prévention, tandis qu'après un accident thromboembolique il s'agit d'un traitement. La dose de 2.5mg 2x/jour d'apixaban doit donc être réservée à la prévention secondaire, après 6 mois de traitement effectif »

LE CAS PARTICULIER DES PATIENTS JEUNES

Que faut-il faire lorsque l'on est confronté à des patients très jeunes, par exemple d'un âge entre 15 et 18 ans ?, demande un intervenant

« Dans ce cas je n'utiliserais pas un NOAC, car toutes les études ont exclu les patients de moins de 18 ans. Je le ferais certes un peu à contrecœur mais je déciderais de suivre les règles », répond le Pr Agnelli.

LE SYNDROME ANTI-PHOSPHOLIPIDE

Un cas particulier est celui du syndrome anti-phospholipide, évoqué par Muriel Sprynger. Le Pr Agnelli explique que le screening pour la thrombophilie n'a pas été fait dans toutes ces études, mais qu'on peut en évaluer la prévalence à quelque 5 à 7% : « Là encore j'utiliserais la warfarine, en attendant des données, aujourd'hui insuffisantes, au sujet des résultats dans le syndrome anti-phospholipide. Et ce même s'il s'avérait peut-être que les NOACs sont plus efficaces dans ce cas. »

LA SÉCURITÉ, UN ATOUT MAJEUR DES NOACS

La sécurité est un atout majeur en ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux en comparaison des traitements classiques.

Serge Motte, qui reconnaît que les données concernant la sécurité sont convaincantes, se demande si on peut vraiment penser que le taux de saignement provoqués par 2.5 mg/jour d'apixaban est semblable à celui qu'on observerait sous placebo, comme illustré dans l'étude AMPLIFY EXTENSION²¹.

« Même si je ne puis garantir de façon absolue qu'il n'y a pas davantage de saignements sous apixaban que sous placebo, je suis absolument certain que s'il y en a plus, cette augmentation est tout à fait mineure », répond G. Agnelli. « Et cette petite différence éventuelle pour le risque de saignement ne pèse pas bien lourd par rapport au bénéfice de ce traitement en termes de prévention en comparaison du placebo, et donc de l'absence de traitement. »

UN NOAC OUI, MAIS LEQUEL CHOISIR ?

Un participant pose la question de la préférence pour l'un des NOACs en cas thrombose veineuse profonde.

Pour G. Agnelli, en cas de TVP proximale, le choix est à faire entre le rivaroxaban et l'apixaban. Il estime pour sa part que les données et les résultats de l'étude AMPLIFY¹¹ (avec l'apixaban vs. la warfarine) sont plus convaincants que celles de l'étude EINSTEIN¹⁴ (avec le rivaroxaban vs. la warfarine). « Selon moi, même s'il n'existe pas d'étude de comparaison directe entre les NOACs, je pense que l'efficacité des molécules est assez superposable, mais que l'apixaban est supérieur en termes de saignement. Si je dois choisir entre les deux, je choisis donc l'apixaban », conclut Agnelli.

LES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE REMBOURSEMENT

Giancarlo Agnelli explique qu'en Italie, il faut présenter un « plan thérapeutique », qui ouvre la possibilité aux spécialistes de prescrire les NOACs pour un an, à renouveler si nécessaire. Il fait par ailleurs remarquer qu'on ne sait pas vraiment à l'heure actuelle quelle est la durée totale optimale de traitement après un événement thromboembolique.

En ce qui concerne la proportion de patients traités par AVK et NOACs respectivement, le Pr Agnelli explique que dans sa région, l'Ombrie, qui compte environ un million d'habitants, il y a à peu près 14 500 patients sous AVK et 10 000 sous NOAC. Par contre, pour ce qui est des nouvelles prescriptions on relève 85% de NOACs et 15% de warfarine...

LES NOACS, L'UNE DES AVANCÉES MAJEURES DE CES DERNIÈRES DÉCENNIES

Pour clôturer, le Pr Agnelli demande aux experts qui l'entourent quelles ont été selon eux les avancées les plus importantes dans le domaine de la médecine cardio-vasculaire depuis 30 ans ? La réponse unanime est la PCI (angioplastie), mais l'on hésite pour ce qui suit : les LMWH, les statines, les avancées en échographie notamment, l'arrivée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ...

L'introduction des NOACs constitue-t-elle un tournant aussi important que celle des LMWH ?

L'expérience des uns et des autres n'est sans doute pas suffisante pour se prononcer de façon définitive en la matière, comme le fait remarquer Serge Motte, mais ce sera le cas si les données d'efficacité et de sécurité se confirment. L'utilisation des NOACs devra dans ce cas être considérée comme un progrès majeur, et, comme le recadre le prof Agnelli, « dans une large population, nous avons ce qu'il faut pour envisager un changement, même s'il ne faut pas s'évertuer à faire disparaître la warfarine. »

THE ERA OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS

On February 16th, a round table was held in Brussels dealing with new oral anticoagulants. On this occasion, Belgian experts exchanged views with Professor Giancarlo Agnelli.

LES PARTICIPANTS À LA TABLE RONDE

Dr Philippe Cauchie, hématologie et oncologie médicale, CHU Charleroi

Pr Kristin Jochmans, biologie clinique, hématologie, UZ Brussel (VUB)

Pr Pierre Mols, médecine interne, urgences, CHU Saint-Pierre (ULB)

Pr Serge Motte, médecine vasculaire, Hôpital universitaire Erasme (ULB)

Dr Muriel Sprynger, cardiologie - médecine vasculaire (ULg)

Pr Jean-Claude Wautrecht, médecine vasculaire, Hôpital universitaire Erasme (ULB)

RÉFÉRENCES

1. Halvorsen S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72.
2. Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46.
3. Hohnloser SH, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821-30.
4. Fox KA, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387-94.
5. Vrijens B, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;17(4):514-23.
6. Eliquis: EPAR – Product Information, EU. Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG. 15/04/2016. Available from: www.ema.europa.eu
7. Xarelto : EPAR – Product Information, EU. Bayer Pharma AG. 17/07/2015. Available from: www.ema.europa.eu
8. Pradaxa : EPAR – Product Information, EU. Boehringer Ingelheim International GmbH. 29/02/2016. Available from: www.ema.europa.eu
9. Lixiana : EPAR - Product Information, EU. Daiichi Sankyo Europe GmbH. 18/11/2015. Available from: www.ema.europa.eu.
10. Raskob GE, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;115(4):809-16.
11. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
12. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
13. Schulman S, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
14. Büller HR et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
15. Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
16. Büller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
17. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014;111(4):575-82.
18. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
19. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
20. van der Hulle T, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12(7):1116-20.
21. Agnelli G, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):669-708.

AFFILIATION

Dr. Maurice Einhorn, Médecin journaliste

BMS/Pfizer organised and funded this meeting, including the writing of this article, but had no influence on the content 432BE16PR07532/160350FR

REMBOURSÉ
DEPUIS LE
1^{ER} NOVEMBRE 2015

ELIQUIS®	5 mg x 56	81,11 €
ELIQUIS®	5 mg x 168	225,38 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 60	86,26 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 168	225,38 €

Pour le traitement de la TVP et de l'EP,
et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte¹

EFFICACITÉ
COMPARABLE
à énoxaparine /
warfarine²

SUPÉRIORITÉ
démontrée sur
le critère des
SAIGNEMENTS
MAJEURS
vs. énoxaparine /
warfarine²

www.eliquis.be

ELIQUIS® LE CHÂNON MANQUANT

Choisissez ELIQUIS® pour le traitement des ETEV:

- ELIQUIS® a démontré une efficacité comparable à énoxaparine/warfarine, avec significativement moins de saignements majeurs (RRR de 69%; $p < 0.001$)²

Choisissez ELIQUIS® pour la prévention des récurrences d'EVEV:

- Le seul NOAC avec une dose réduite pour le traitement prolongé des ETEV, avec une efficacité supérieure et une incidence comparable des saignements majeurs vs. placebo^{1,3}

TVP = thrombose veineuse profonde EP = embolie pulmonaire ETEV = évènement thromboembolique veineux RRR = réduction du risque relatif

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

Références: 1. ELIQUIS® (apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. 2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799–808. 3. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.
Date de préparation: juin 2016 Code matériel: 160598FR/432BE16PR07533



Bristol-Myers Squibb



Pfizer

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés, Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg ou 2,5 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose ; chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé) • 5 mg : comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face • 2,5 mg : comprimés ronds, jaunes, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : • Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) : La posologie recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg Diminution de dose : La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. • Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tETEVE) : La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans ci-après : Traitement de la TVP ou de l'EP : Schéma d'administration 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg) suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg) • Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : Schéma d'administration 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie Oubli d'une dose : en cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes Relais de traitement : Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis : Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est $<$ 2. Relais d'Eliquis par un AVK : Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. La co-administration d'Eliquis et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2. Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent : • pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETEVE), apixaban devra être utilisé avec précaution • pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour - Les patients présentant une créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de \geq 80 ans ou un poids corporel \leq 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine $<$ 15 mL/min et chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients Insuffisance hépatique : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/ aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale \geq 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée Poids corporel : • tETEVE aucun ajustement posologique n'est nécessaire • FANV aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2) Sexe : aucun ajustement posologique n'est nécessaire Sujets âgés : • tETEVE aucun ajustement posologique n'est nécessaire • FANV aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2) Cardioversion (FANV) : Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible Mode d'administration : Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement évolutif cliniquement significatif • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracrânielles majeures • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEVE (tETEVE), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir ci-dessous pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6% dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence de saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tETEVE, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs énoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo Liste des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV et les tETEVE respectivement **Affections du système immunitaire :** • Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie – NVAf, Peu fréquent • Prurit – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent* (*Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV)) **Affections du système nerveux :** • Hémorragie cérébrale – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Rare **Affections oculaires :** • Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) – NVAf, Fréquent – tETEVE, Peu fréquent **Affections vasculaires :** • Hémorragie, hématome – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie intra-abdominale – NVAf, Peu fréquent **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** • Épistaxis – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémoptysie – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent • Hémorragie du tractus respiratoire – NVAf, Rare – tETEVE, Rare **Affections gastro-intestinales :** • Hémorragie gastro-intestinale – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale – NVAf, Peu fréquent • Hématochézie – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent • Hémorragie rectale, hémorragie gingivale – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie rétropéritonéale – NVAf, Rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** • Eruption cutanée – NVAf, Peu fréquent **Affections du rein et des voies urinaires :** • Hématurie – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent **Affections des organes de reproduction et du sein :** • Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** • Hémorragie au site d'administration – NVAf , Peu fréquent **Investigations :** • Sang occulte positif – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** • Contusion – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH ; Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL :** Bristol-Myers-Squibb Belgium S.A./N.V. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/11/691/006-12, EU/1/11/691/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. Date du dernier renouvellement: 14 Janvier 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 Mars 2016. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.eua.europa.eu>

LE LIRAGLUTIDE 3 MG (SAXENDA®) : UN NOUVEAU MÉDICAMENT DE L'OBÉSITÉ

J.P. Thissen, MD, PhD

Liraglutide 3 mg (SAXENDA®) : a new drug for obesity

Liraglutide, an analog of glucagon-like peptide (GLP)-1, prescribed to date in Type 2 diabetes mellitus at 0.6-1.8mg / day (Victoza®) is now available for the treatment of excess weight at a dose of 3mg/day (Saxenda®). Besides the insulinostimulating properties responsible for its anti-hyperglycemic activity, the drug exerts an anorectic action at the hypothalamus level, thereby promoting weight loss. Liraglutide 3mg is indicated for the treatment of obesity (BMI > 30Kg/m²) or overweight (BMI > 27Kg/m²) in patients with at least one comorbid condition. The agent's exact place in the treatment of obesity, particularly in the long-term, remains to be further specified.

KEY WORDS

Obesity, GLP-1, weight loss, diabetes mellitus, metabolic syndrome

Le Liraglutide, un analogue du Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 (0.6-1.8 mg/jour - Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids (3 mg/jour - Saxenda®). En effet, outre ses propriétés insulinostimulantes responsables de son effet anti-hyperglycémiant, il exerce une action anorexigène qui favorise la perte pondérale. Le Liraglutide 3 mg est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou de la surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) avec au moins une comorbidité. Sa place dans le traitement de l'obésité, particulièrement à long terme, devra être précisée.

Le Liraglutide, un analogue de l'hormone gastro-intestinale Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 à raison de 0.6-1.8 mg/jour (Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids à la posologie de 3 mg/jour (Saxenda®). Les études LEAD réalisées chez des patients diabétiques avaient en effet montré que l'injection de Liraglutide (Victoza®) engendrait une perte de poids conjointement à l'amélioration de la HbA_{1c} (1). La firme NovoNordisk a dès lors entamé un programme de recherche appelé SCALE (2) afin de déterminer l'efficacité et la sécurité du Liraglutide 3 mg dans le traitement de l'obésité et de ses comorbidités.

PHARMACOCINÉTIQUE DU LIRAGLUTIDE

Le Liraglutide possède une structure peptidique composée de 30 acides aminés qui a été modifiée pour le rendre résistant à la dégradation par l'enzyme DPP4. En effet, l'acylation en position 26 sur une lysine permet sa liaison à l'albumine et allonge ainsi son temps de demi-vie dans la circulation à 12h environ. La séquence peptidique du Liraglutide est homologue à 97% à celle du GLP-1 natif humain. Une fois injecté, le Liraglutide est métabolisé dans plusieurs tissus : aucun organe en particulier n'a été identifié comme voie d'élimination principale. Sa métabolisation n'est pas affectée par l'âge, le genre ou l'ethnie. Son efficacité n'est pas affectée par le changement du site d'injection sous-cutanée. Il présente peu de risque d'interactions médicamenteuses (3).

EFFICACITÉ DU LIRAGLUTIDE 3 mg SUR LA PERTE DE POIDS

Les études SCALE ont évalué l'efficacité du Liraglutide 3 mg en association avec un traitement hygiéno-diététique comportant un déficit calorique (500 kcal/jour) et une augmentation d'activité physique (plus de 150 minutes/semaine). Cinq études totalisant près de 6 000 patients adultes avec un BMI > 27 kg/m² ont testé l'administration de Liraglutide 3 mg pour une durée maximale de deux ans (2, 4-8). Dans une étude pilote (n=564) réalisée chez des sujets obèses non-diabétiques, la perte de poids à 20 semaines a été de 7.2 kg sous Liraglutide 3 mg contre seulement 2.8 kg sous placebo (4). La perte de poids a été dose-dépendante, allant de 4.8 kg avec la dose de 1.2 mg à 7.2 kg avec la dose de 3 mg. Trois quart des patients recevant Liraglutide 3 mg pendant 20 semaines ont perdu plus de 5% de leur poids et 28% plus de 10%. Lorsque l'étude a été prolongée jusqu'à deux ans, la perte de poids est demeurée 5.8 kg plus importante sous Liraglutide 2.4/3.0 mg que sous placebo (7). L'étude SCALE-Obesity & Prediabetes (n= 3 731), réalisée pendant 56 semaines chez des sujets obèses dont 61% étaient prédiabétiques, a montré une perte de poids sous Liraglutide 3 mg de 8.4 kg contre 2.8 kg sous placebo (2). De façon similaire, l'étude SCALE-Diabetes (n=1 361), réalisée pendant 56 semaines, cette fois chez des sujets diabétiques de type 2, a mis en évidence une perte de poids sous traitement de 6.4 kg contre 2.2 kg sous placebo (8). Lorsque des patients non-diabétiques ayant obtenu en 4-12 semaines une perte de 5% de poids avec un régime hypocalorique ont été placés sous Liraglutide 3 mg (étude SCALE-Maintenance, n=422), la perte de poids cumulée a atteint 12 kg à 56 semaines dans le groupe Liraglutide (5). Enfin, dans une population de sujets obèses avec syndrome d'apnées du sommeil, la perte de poids a atteint 6.7 kg sous Liraglutide 3 mg vs 1.9 kg sous placebo après 32 semaines (étude SCALE-Sleep Apnea, n=359) (6). Dans toutes ces études, la perte de poids a été significativement plus élevée sous Liraglutide 3 mg que sous placebo et le nombre de patients atteignant une perte de poids de 5 et 10 % plus élevé. Des études de composition corporelle ont permis de montrer que la perte de poids résulte majoritairement de la réduction de la masse grasse et accessoirement d'une réduction de la masse maigre (7, 9). Ainsi, après 20 semaines de traitement, la perte de masse grasse est de 15% tandis que la perte de masse maigre seulement de 2% (7). Comme la perte de poids s'accompagne d'une réduction du périmètre abdominal, il est fort probable qu'elle soit associée à une diminution de la masse grasse viscérale.

MÉCANISMES D'ACTION DU LIRAGLUTIDE 3 mg DANS LA PERTE DE POIDS

Le Liraglutide 3 mg favorise la perte de poids essentiellement en modifiant le comportement alimentaire sans stimuler la dépense énergétique (10). En effet, l'injection de Liraglutide 3 mg augmente le score postprandial de rassasiement et de plénitude tout en diminuant les scores

de faim et de consommation alimentaire attendue, ce qui s'accompagne d'une réduction de la prise alimentaire. Même si le Liraglutide 3 mg retarde la vidange gastrique, cet effet demeure modeste et s'atténue rapidement avec le temps, contribuant dès lors très peu à la perte de poids (10). Plusieurs travaux chez l'animal montrent que l'action du Liraglutide sur l'appétit est médiée par la stimulation du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) situé dans l'hypothalamus, en particulier au niveau du noyau arqué (11). Cette action stimule les neurones POMC/CART anorexigènes tout en inhibant les neurones NPY/AgRP orexigènes (12, 13). En contraste, les récepteurs du GLP-1 présents au niveau du nerf vague et du tronc cérébral (noyau du tractus solitaire et area postrema) ne semblent pas impliqués dans l'effet anorexigène/satiétogène du Liraglutide. Chez l'homme, la présence du GLP-1R a été démontrée au niveau de l'hypothalamus et du cortex pariétal (14). L'imagerie cérébrale fonctionnelle a permis de montrer que le Liraglutide diminue l'activation du cortex pariétal en réponse à la vue d'aliments à haute palatabilité. Cette action pourrait contribuer à réduire l'envie d'aliments à haute palatabilité qui sont souvent à haute densité calorique. En outre, le Liraglutide diminue l'activation de certaines régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense.

EFFETS DU LIRAGLUTIDE 3 mg SUR LES COMORBIDITÉS DE L'OBÉSITÉ

Sans surprise, le Liraglutide 3 mg améliore la tolérance glucidique des sujets obèses. Chez les patients prédiabétiques (étude pilote), le Liraglutide 3 mg réduit la prévalence du prédiabète de 96 % à 20 semaines (4) et de 54% à 56 semaines (7). Cette observation a été confirmée dans une large population (SCALE Obesity-Prediabetes)(2). Parallèlement, le Liraglutide 3 mg réduit de 71% l'incidence du diabète sucré chez des sujets obèses. Chez des sujets diabétiques sous traitement hypoglycémiant oral, le Liraglutide 3 mg améliore l'HbA1c de 1.3% contre 0.3% sous placebo, avec une réduction plus importante des médications antidiabétiques chez les patients sous Liraglutide 3 mg que chez ceux sous placebo (8). La proportion de patients atteignant une HbA1c inférieure à 7% est de 69% sous Liraglutide 3 mg contre seulement 27% sous placebo. L'hypertension artérielle s'améliore significativement sous Liraglutide 3 mg. L'effet est retrouvé dans la plupart des études et persiste jusqu'à deux ans de traitement. Ainsi, dans la plus large étude SCALE, la réduction de la pression artérielle systolique est de 4.2 mmHg vs 1.5 mmHg dans le groupe placebo. Un effet similaire est retrouvé pour la pression artérielle diastolique qui est réduite de 2.6 vs 1.9 mmHg dans le groupe placebo (2). Cet effet hypotenseur peut résulter de la perte de poids, mais pourrait aussi être dû à l'effet natriurétique du Liraglutide (15). Parallèlement à la perte de poids, le Liraglutide réduit l'indice d'apnées/hypopnées chez le sujet obèse avec un syndrome d'apnées du sommeil (6). Cet indice, au départ à 49 événements/heure, tombe à 37 après 32 semaines sous Liraglutide

3 mg et seulement à 44 sous placebo. L'amélioration de l'indice d'hypopnées/apnées est corrélée à l'ampleur de la perte de poids. L'amélioration du profil lipidique est discrète et inconstante sous Liraglutide 3 mg. Lorsqu'elle est présente, elle est favorable avec une réduction des triglycérides et du LDL-cholestérol parallèlement à une augmentation du HDL-cholestérol (5, 8). Bien que le Liraglutide n'ait pas été testé à la posologie de 3 mg dans la stéato-hépatite, l'étude LEAN a montré que le Liraglutide 1.8 mg induit au bout de 48 semaines la régression des lésions histologiques de stéato-hépatite chez 39 % des patients contre seulement 9% dans le groupe placebo (16). Certaines études ont rapporté l'effet du Liraglutide 3 mg sur d'autres paramètres du risque cardio-vasculaire (adiponectine, hsCRP, fibrinogène, microalbuminurie, PAI-1,...). Ces paramètres sont le plus souvent améliorés par le traitement avec Liraglutide (2, 8). L'administration de Liraglutide 3 mg améliore aussi la qualité de vie, telle qu'évaluée par les indices « IWQOL-Lite (« Impact of Weight on Quality of Life-Lite »), SF-36 (« Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Status Survey ») et TRIM-Weight (« Treatment Related Impact Measure-Weight »)(2).

EFFETS SECONDAIRES DU LIRAGLUTIDE 3 mg

Le profil de sécurité du Liraglutide a été établi depuis plusieurs années dans le traitement du diabète sucré. Les études SCALE (3 mg) dans l'obésité n'ont pas mis en évidence de nouveaux effets secondaires par rapport à ceux décrits dans les études LEAD (0.6-1.8 mg) dans le diabète sucré. Les effets secondaires sont plus fréquents sous Liraglutide 3 mg que sous placebo (2). Cette différence est surtout marquée pour les effets secondaires digestifs, en particulier les nausées, et moins fréquemment, la diarrhée, la constipation et les vomissements. Cependant, ces effets secondaires sont le plus souvent d'intensité légère à modérée et surtout transitoires (4-8 semaines). Ils ont été néanmoins la principale raison de l'arrêt du traitement dans les études SCALE. La perte de poids sous Liraglutide 3 mg a été plus marquée chez les patients qui ont présenté des nausées ou/et des vomissements (17). Par contre, l'amélioration de la qualité de vie sous Liraglutide 3 mg ne semble pas avoir été affectée par la présence de ces effets secondaires digestifs. Les lithiases biliaires, sous forme de coliques hépatiques et de cholécystites, ont été plus fréquentes sous Liraglutide 3 mg (3 vs. 1.4 événements pour une exposition de 100 patient-années) que sous placebo. Il est difficile de savoir si ces lithiases résultent de la perte de poids ou de l'action du Liraglutide en tant que tel. En effet, la perte de poids a été plus importante chez les patients qui ont développés des lithiases biliaires (2). Une légère augmentation de la fréquence cardiaque (de 2 à 4 battements/minute) a été régulièrement retrouvée avec le Liraglutide 3 mg, comme avec les autres analogues du GLP-1, y compris le Liraglutide 0.6-1.8 mg (18). La sécurité cardio-vasculaire du Liraglutide chez des sujets diabétiques à risque vient d'être démontrée dans le cadre de l'étude LEADER (19). Le risque de pancréatite aiguë est augmenté sous Liraglutide 3 mg. Le risque apparaît

faible (0.3% vs 0.1%) et la relation de cause à effet difficile à préciser (20,21). Dans la plus grande étude SCALE, la pancréatite était secondaire à une lithiase biliaire dans 50% des cas (2). Cette complication doit être distinguée de l'augmentation asymptomatique des taux d'amylase et de lipase qui ne sont d'ailleurs pas prédictifs de pancréatite aiguë. Une augmentation du risque d'hypoglycémie a été notée, en particulier chez les patients diabétiques traités par d'autres antidiabétiques. Aucune élévation de la calcitonine n'a été mise en évidence dans les études SCALE.

INDICATIONS ET UTILISATION DU LIRAGLUTIDE 3 mg

Le Liraglutide 3 mg est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou de la surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) avec au moins un facteur de comorbidité comme le prédiabète, le diabète sucré de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le syndrome des apnées du sommeil. Il est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Il n'a pas été évalué chez de sujets de moins de 18 ans et les données sont limitées au-delà de 75 ans.

Le Liraglutide 3 mg est commercialisé sous forme de stylo prêt à l'injection. Le stylo contient 18 mg de Liraglutide dans 3 ml, soit un traitement de 6 jours. La dose initiale est de 0.6mg/jour avec une augmentation graduelle à raison de 0.6 mg/semaine pour atteindre 3mg/jour afin de limiter les effets secondaires digestifs (21). Comme clairement indiqué par les études, son efficacité n'est démontrée qu'en association avec une réduction de l'apport calorique et un programme d'activité physique. La posologie ne doit pas être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée (GFR > 30ml/min)(22), mais il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (GFR < 30ml/min), d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV NYHA).

QUESTIONS POUR LE FUTUR ET RECOMMANDATIONS

Comme pour le seul autre médicament disponible contre l'obésité, à savoir l'Orlistat, aucun remboursement n'est prévu à ce stade pour le Liraglutide 3 mg en Belgique. Sa place dans la pharmacopée de l'obésité reste à préciser, d'autant que l'obésité s'apparente à une maladie chronique, et nécessite dès lors un traitement de longue durée. Des études de pharmaco-économie devront donc évaluer son rapport coût-bénéfice. Sur la base des études disponibles, quelques recommandations peuvent néanmoins être proposées. Le Liraglutide 3 mg ne peut être proposé que chez les patients qui acceptent d'adhérer à un programme hygiéno-diététique, car c'est seulement dans ces conditions que son efficacité a été démontrée. Plus encore, les plus grands bénéficiaires en termes de perte pondérale seront les patients qui auront perdu 5% de leur poids en moins de trois mois grâce

à un programme hygiéno-diététique avant d'entamer le Liraglutide 3 mg. En outre, si le patient n'a pas perdu 5% de son poids après trois mois de traitement avec du Liraglutide à la posologie de 3 mg, le traitement devra être interrompu pour inefficacité relative. Chez les patients avec obésité morbide, la perte de poids semble relativement plus faible (2), suggérant que les meilleurs candidats pour ce traitement devrait avoir un BMI entre 27 et 40 kg/m². Enfin, il est permis d'imaginer un traitement limité dans le temps pour des patients chez qui une perte de poids est impérieuse dans la perspective d'un geste chirurgical (orthopédie, notamment).

CONCLUSIONS

Prescrit depuis plusieurs années dans le traitement du diabète sucré de type 2 pour son action stimulante sur la sécrétion d'insuline, le Liraglutide est proposé depuis peu dans le traitement de l'obésité, en raison de son action anorexigène. Un programme d'investigations (SCALE) a permis de démontrer son efficacité et son innocuité dans l'obésité et ses comorbidités. Pour ces raisons, il a reçu l'approbation de mise sur le marché. Sa place dans le traitement de l'obésité, particulièrement à long terme, devra être précisée.

Tableau 1. Résumé des études cliniques qui ont évalué l'efficacité du Liraglutide 3 mg dans l'excès pondéral

Nom de l'étude	Population	Nombre de sujets (Lira vs placebo)	Durée (semaines)	Perte de poids (kg)	Pourcentage de patient perdant > 5% sous Liraglutide 3 mg	Pourcentage de patient perdant > 10% sous Liraglutide 3 mg
Etude pilote (4)	IMC ≥ 30 non-diabétiques	93 vs 98	20	7.2 vs 2.8	76	28
Etude pilote étendue (7)	IMC ≥ 30 non-diabétiques	93 vs 98	52	7.8 vs 2.0	73	37
SCALE Maintenance (5)	IMC ≥ 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC ≥ 30 mais non diabétiques	212 vs 210	56	6.0 vs 0.1	51	26
SCALE Obesity & Prediabetes (2)	IMC ≥ 27 + HTA/dyslipidémie ou IMC ≥ 30 mais non diabétiques	2487 vs 1244	56	8.4 vs 2.8	63	33
SCALE Diabetes (8)	IMC ≥ 27 + diabète sucré	423 vs 212	56	6.4 vs 2.2	54	25
SCALE Sleep Apnea (6)	IMC ≥ 30 + SAS avec IAH ≥ 30	180 vs 179	32	6.7 vs 1.9	46	23

IMC : indice de masse corporelle

SAS : syndrome d'apnées du sommeil

IAH : indice d'apnées/hypopnées

RÉFÉRENCES

1. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22.
3. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, Jensen CB. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinetics*. 2016.
4. Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374(9701):1606-16.
5. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(11):1443-51.
6. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016.
7. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6):843-54.
8. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
9. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11(12):1163-72.
10. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaaq EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(6):784-93.
11. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(10):R885-95.
12. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest* 2014;124(6):2456-63.
13. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-88.
14. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(5):954-65.
15. Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, Logan A, Zinman B, Drucker DJ. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):132-9.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-90.
17. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rossner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):689-97.
18. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26-37.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. In press.
20. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2015;38(6):1058-66.
21. Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2015;75(8):899-910.
22. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(2):222-30.

Correspondance

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Université Catholique de Louvain

Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques
Secteur des Sciences de la Santé
B-1200 Bruxelles

NOUVEAU !

Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



Emballage Prix public Prix patient Prix omnia

5 mg/5 mg	30 cpr.	16,14€	4,04€	2,43€
	120 cpr.	39,58€	10,40€	6,18€
5 mg/10 mg	120 cpr.	55,08€	14,09€	8,37€
	30 cpr.	19,43€	5,17€	3,10€
10 mg/5 mg	120 cpr.	71,97€	14,70€	9,70€
	30 cpr.	20,94€	5,69€	3,42€
10 mg/10 mg	120 cpr.	80,78€	14,70€	9,70€

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Peramteva est indiqué comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières : Patients atteints d'insuffisance rénale et patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Cl_{cr} ≥ 60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Cl_{cr} < 60 ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alisikiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique :** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). Mode d'administration : Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **Contre-indications :** - Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. - Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). - Hypotension sévère. - Choc, y compris choc cardiogénique. - Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). - Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. - L'utilisation concomitante de péridopril et des médicaments contenant d'alisikiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/100) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/10 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Péridopril : Très rare. **Affections du système immunitaire :** Réactions allergiques : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Amlodipine : Très rare. Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) : Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques :** Insomnie : Amlodipine : Peu fréquent. Modifications de l'humeur (y compris anxiété) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Dépression : Amlodipine : Peu fréquent. Troubles du sommeil : Péridopril : Peu fréquent. Confusion : Amlodipine : Rare - Péridopril : Très rare. **Affections du système nerveux :** Somnolence (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent. Étourdissements (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Céphalées (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Dysgueusie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Tremblements : Amlodipine : Peu fréquent. Hypoesthésie : Amlodipine : Peu fréquent. Paresthésies : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Syncope : Amlodipine : Peu fréquent. Hypertonie : Amlodipine : Très rare. Neuropathie périphérique : Amlodipine : Très rare. Vertiges : Péridopril : Fréquent. **Affections oculaires :** Troubles de la vision (y compris diplopie) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections cardiaques :** Palpitations : Amlodipine : Fréquent. Angor : Péridopril : Très rare. Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Amlodipine : Fréquent. Prurit : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Éruption cutanée, exanthème : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Urticaire : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Syndrome de Stevens-Johnson : Amlodipine : Très rare. Dermate exfoliative : Amlodipine : Très rare. Photosensibilité : Amlodipine : Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Œdème malléolaire : Amlodipine : Fréquent. Arthralgies, myalgies : Amlodipine : Peu fréquent. Crampes musculaires : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dorsalgies : Amlodipine : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie : Amlodipine : Peu fréquent. Insuffisance rénale : Péridopril : Peu fréquent. Insuffisance rénale aiguë : Péridopril : Très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Impuissance : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Gynécomastie : Amlodipine : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Œdème : Amlodipine : Fréquent. Fatigue : Fatigue : Fréquent. Douleur thoracique : Amlodipine : Peu fréquent. Asthénie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Douleur : Amlodipine : Peu fréquent. Malaise : Amlodipine : Peu fréquent. **Investigations :** Prise de poids, perte de poids : Amlodipine : Peu fréquent. Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques : Péridopril : Rare. Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Fréquence indéterminée. Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine : Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva Pharma Belgium S.A. - Laarstraat 16 - B-2610 Wilrijk. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 5 mg/5 mg: BE451537 - 5 mg/10 mg: BE451546 - 10 mg/5 mg: BE451555 - 10 mg/10 mg: BE451564. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date de dernière mise à jour du RCP: 12/2014. Date de dernière approbation du RCP: 01/2015.

BILAN DE TROUBLES COGNITIFS ET DE CHUTES CONDUISANT AU DIAGNOSTIC D'ANGIOPATHIE CÉRÉBRALE DE TYPE CADASIL

E. Levecque, N. Cals¹

Clinical work-up for cognitive disorders and falls leading to the diagnosis of CADASIL-type cerebral angiopathy

CADASIL disease is a rare autosomal dominant hereditary angiopathy, primarily characterized by significant white matter damage on MRI. We have herein described a case of Cadasil disease discovered somewhat fortuitously, owing to its insidious symptom onset and the causal mutation's strongly suspected transmission to the patient's son.

KEY WORDS

CADASIL disease, (autosomal dominant hereditary) angiopathy, leukoencephalopathy, young ischemic stroke, migraine with aura, dementia, NOTCH3 mutation

La maladie de CADASIL est une angiopathie autosomique dominante héréditaire rare, principalement marquée à l'IRM par une atteinte importante de la substance blanche. Nous décrivons ici un cas découvert un peu fortuitement, étant donné l'apparition sournoise de la symptomatologie, et la forte suspicion concernant la transmission de la mutation causale à son fils.

Que savons-nous à ce propos ?

- La maladie de CADASIL est relativement méconnue et sous-évaluée dans le monde.
- Elle est causée par une mutation dans le gène NOTCH 3.
- À l'heure actuelle, aucun traitement n'a encore fait ses preuves pour guérir ou ralentir l'évolution de cette maladie.

Que nous apporte cet article ?

Il décrit un cas où la clinique est assez typique de cette pathologie et il reprend les différents éléments diagnostiques ainsi que les connaissances cytogénétiques dont nous disposons actuellement.

What is already known about the topic?

- CADASIL disease is rather unknown and under-evaluated worldwide.
- The condition is caused by a mutation in the NOTCH3 gene.
- To date, no treatment has proven its ability to reverse or slow down disease progression.

What does this article bring up for us?

- This article reports a case with a quite typical clinical picture for this pathology. In addition, it also summarizes the diagnostic clues, in addition to the cytogenetic knowledge available to date.

INTRODUCTION

La maladie de CADASIL est causée par une mutation dans le gène NOTCH 3 sur le bras court du chromosome 19p13.2-p13.1. Le diagnostic repose principalement sur la clinique comportant des migraines, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles psychiatriques et des troubles moteurs. Le diagnostic définitif peut être posé soit sur base de l'histopathologie de la biopsie cutanée ou cérébrale, soit quand la clinique et/ou l'imagerie cérébrale sont typiques. Malheureusement, on ne dispose pas encore de traitement curatif ayant fait ses preuves (1).

CAS CLINIQUE

Une femme de 66 ans se présente aux services des urgences suite à une chute dans les escaliers.

À l'anamnèse, la patiente présente des troubles phasiques ainsi qu'un état bradypsychique important. Elle ne se rappelle pas des circonstances exactes de sa chute.

À l'hétéro-anamnèse, son mari trouve que depuis quelques temps elle présente des troubles cognitifs essentiellement des troubles de la mémoire et fait régulièrement des chutes.

Parmi ses antécédents, on note principalement un épisode d'aphasie spontanément résolutif en 1981 et un accident vasculaire ischémique dans les territoires de l'artère pariétale antérieure gauche et de l'artère pré-frontale droite avec récupération complète en 1992.

Son traitement journalier consiste en un comprimé d'Adalat et un comprimé d'Asaflow 80 mg.

Hormis l'hypertension artérielle, il n'y a pas d'autre facteur de risque vasculaire modifiable (diabète, obésité, tabagisme, hypercholestérolémie).

Sur le plan neurologique, il n'y a pas de notion de migraine.

ANAMNÈSE FAMILIALE

Le père de la patiente est décédé suite à une pathologie pulmonaire obstructive, tandis que la mère est morte jeune des suites d'un cancer mammaire.

Un de ses cousins est décédé à 56 ans de cause inconnue et aurait présenté un AVC étant plus jeune.

La patiente est fille unique, elle est mariée et a un fils, âgé de 39ans, ainsi que deux petits enfants (un petit fils de 5 ans et une petite fille de 3 ans).

EXAMEN CLINIQUE

À l'examen neurologique, la patiente est consciente mais tout à fait bradypsychique avec un ralentissement

idéatoire important ainsi que des troubles praxiques sévères. Les paires crâniennes sont sans particularité. Il n'y a pas de symptôme latéralisé. Le Barré et le Mingazzini sont tenus symétriquement. Le réflexe cutané plantaire est en extension bilatéralement. Elle présente une discrète attitude hypertonique du membre supérieur droit et une libération des réflexes archaïques frontaux avec présence d'un réflexe de succion et un grasping bilatéral.

Le profil cognitif de la patiente se caractérise par des difficultés exécutives et praxiques à l'avant plan. Le caractère fluctuant des plaintes, associé à de nombreuses chutes, et le tableau cognitif suggèrent une atteinte vasculaire.

Pour le reste, la tension artérielle est de 110/70 mmHg et son rythme cardiaque est régulier. Son auscultation cardio-pulmonaire est normale de même que l'examen abdominal. Elle présente une plaie du cuir chevelu ainsi qu'un hématome avec une plaie suturée au niveau de la joue gauche et un volumineux hématome orbitaire gauche.

Le scanner cérébral (figure 1) réalisé aux Urgences témoigne d'une atteinte sévère inhabituelle de la substance blanche. Il montre (1) une volumineuse séquelle malacique cortico-sous-corticale pariétale gauche et une autre plus petite temporale gauche avec un aspect fortement hypodense de la substance blanche, évoquant une myélinopathie (flèches). Un bilan neuro-cardio-vasculaire complet et séro-immunitaire est programmé en vue d'exclure les nombreuses maladies vasculaires, infectieuses, auto-immunes potentiellement responsables de ce type d'anomalies ...

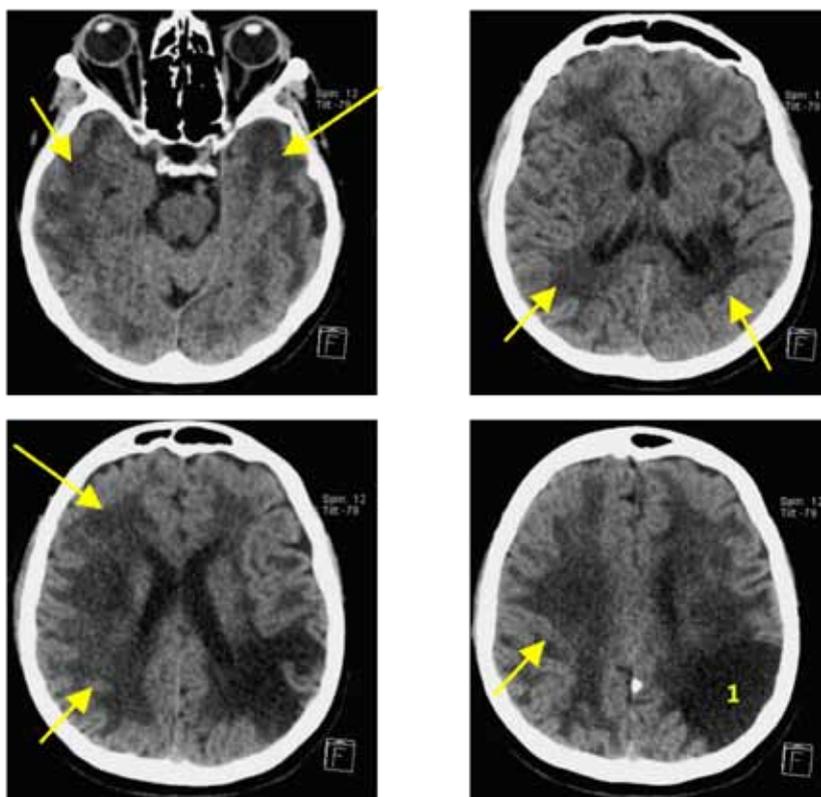


Figure 1. Scanner cérébral de la patiente

La biologie est tout à fait normale : l'hémogramme, la fonction rénale, l'enzymologie, l'ionogramme et le lipidogramme sont normaux. Elle a un syndrome inflammatoire non significatif avec une CRP à 13.1mg/L (pour une normale < 10mg/L). La fonction thyroïdienne est normale. Le facteur rhumatoïde est légèrement positif (32,5 UI/ml pour une normale < 25 UI/ml) mais aspécifique. Le FAN, les anticorps anti-cardiolipines et les ANCA sont négatifs.

La ponction lombaire est normale avec 1 GB/mm³, une glycorachie (61.1 mg/dL) et une protéinorachie (0.21g/L pour une normale entre 0.1 et 0.45g/L) normales ainsi qu'une absence de bande oligoclonale IgG spécifique. La culture ne montre aucune croissance bactérienne.

L'ECG montre un rythme sinusal à 84 bpm.

La radiographie du thorax est banale.

L'IRM cérébrale (figures 2 et 3) ne montre pas de lésion ischémique récente mais (1) une importante séquelle cortico-sous-corticale pariétale gauche et d'autres plus petites lésions en basi-frontale droite et frontale gauche. Il n'y a pas d'hydrocéphalie ni de collection péri-cérébrale. Elle montre également une importante myélopathie étendue sévère de la substance blanche supra-tentorielle atteignant l'ensemble des lobes mais respectant globalement les capsules externes (flèches). Cette myélopathie s'étend également au niveau des fibres en « U ».

L'IRM médullaire ne montre pas d'anomalie de signal ni de morphologie du cordon médullaire, pas de processus expansif intra-canaux intra ou extra-axial.

À l'angio-IRM cérébrale pas d'occlusion ou de sténose significative au niveau des principales artères intracrâniennes, pas d'anévrisme ni de signe de vasculite.

Le CT-scan thoraco-abdominal n'apporte pas d'indices spécifiques (pas d'adénomégalie, ni de lésion thoraco-abdominale suspecte, ...).

L'EEG démontre un tracé légèrement à modérément perturbé pour l'âge car parfois un peu trop lent et également irrégulier et fluctuant.

L'échotomographie doppler des vaisseaux cervicaux n'objective pas de sténose hémodynamiquement significative.

Le bilan cardiaque, comprenant l'examen échocardiographique réalisé par voie trans-thoracique et par voie trans-œsophagienne ainsi que l'holter-ECG de 24h, est banal.

L'EMG et les potentiels évoqués somesthésiques des membres supérieurs apportent des résultats dans les limites de la normale.

Le fond d'œil montre un stade 2 vasculaire mais aucun argument pour une vasculite.

La recherche d'acides gras à très longues chaînes, caractéristiques de l'adrénoleucodystrophie, et la recherche d'un déficit enzymatique de l'enzyme alpha-galactosidase, responsable de la maladie de Fabry, sont négatives.

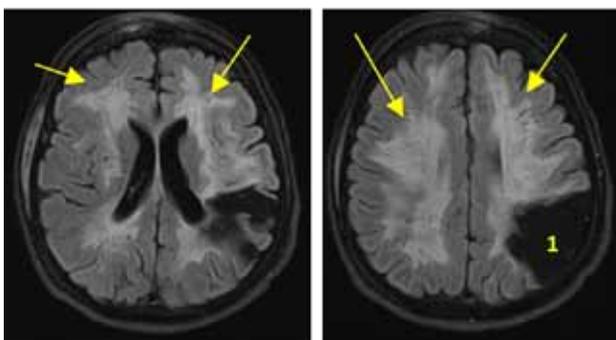
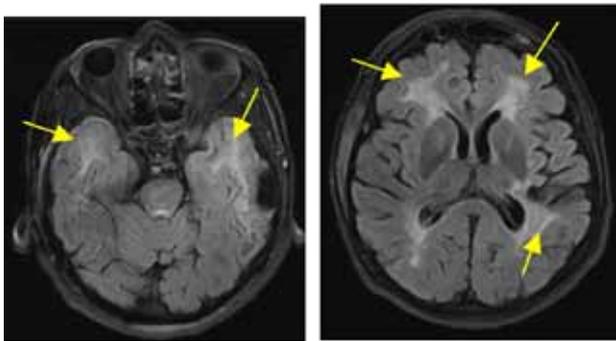


Figure 2. Images IRM cérébrale T2 flair

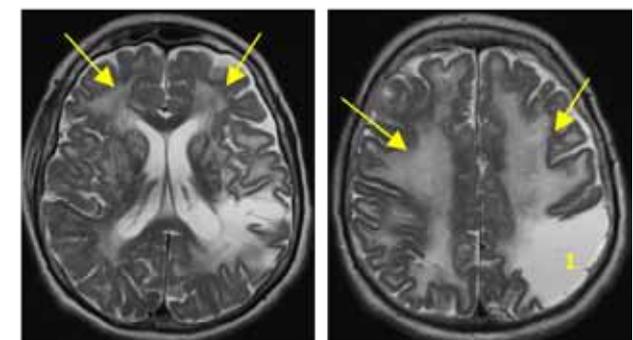
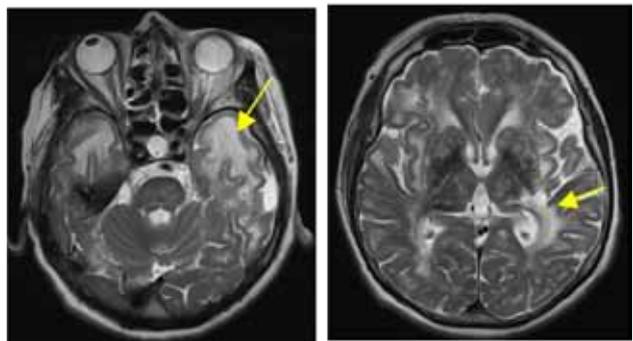


Figure 3. Images IRM cérébrale T2 TSE

Tableau 1. Causes de leucoencéphalopathie chez l'adulte

VASCULAIRES	<ul style="list-style-type: none">- Encéphalopathie artérioscléreuse sous-corticale- Artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus subcorticaux et leucoencéphalopathie- Vasculite isolée du système nerveux central
TOXIQUES ET MÉTABOLIQUES	<ul style="list-style-type: none">- Monoxyde de carbone- Cyanure- Métaux lourds (arsenic, plomb, mercure)- Solvants organiques- Hypoxie- Radiation- Syndrome de Marchiafava – Bignami- Myélinolyse centro-pontique- Carence en vitamine B12- Cyclosporine- Tacrolimus
HÉRÉDITAIRES	<ul style="list-style-type: none">- Adrénoleucodystrophie- Leucodystrophie métachromatique
AUTO-IMMUNES ET INFLAMMATOIRES	<ul style="list-style-type: none">- Encéphalomyélite aiguë disséminée- Sclérose en plaques- Lupus érythémateux systémique- Maladie de Sjögren- Maladie de Behçet- Périartérite noueuse- Sarcoïdose- Granulomatose de Wegener- Encephalomyélopathie paranéoplasique
TUMORALES	<ul style="list-style-type: none">- Lymphome primaire du système nerveux central- Lymphome intravasculaire- Granulomatose lymphomatoïde- Gliomatose cérébrale- Gliome- Métastases
INFECTIEUSES	<ul style="list-style-type: none">- Neuroborréliose de Lyme- Neurosyphilis- Tuberculose- Toxoplasmose cérébrale- HIV associé à une encéphalopathie- Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Koralnik, I.S *et al.* (2004). The New England Journal Of Medicine, 350, 1882-1893.

Vu la conjonction symptomatologique (état bradypsychique, troubles moteurs et cognitifs), les anomalies cérébrales (particulièrement spectaculaires au niveau de la substance blanche) documentées en neuro-imagerie et un bilan étiologique de première ligne non contributif, une maladie de CADASIL est envisagée, nous conduisant à organiser les investigations cytogénétiques signant, d'ordinaire, cette affection rare.

INVESTIGATIONS CYTOGÉNÉTIQUES

L'étude du gène NOTCH3 responsable du syndrome de CADASIL a mis en évidence une substitution en position c.1370 de la Guanine par la Thymine à l'état hétérozygote dans l'exon 8 du gène NOTCH 3.

Cette substitution d'une base azotée conduit après transcription ribosomique à la production d'une protéine fille dépourvue d'un résidu cystéine sur un site critique à

la conformation 3D de la protéine. Ce changement de la conformation de la protéine est toujours responsable d'une altération fonctionnelle. Le variant identifié est à considérer comme étant la mutation causale très probablement impliquée dans le tableau clinique de notre patiente. La grande majorité des mutations du gène NOTCH3 impliquées dans le syndrome de CADASIL affecte un résidu de cystéine, les programmes de prédilection des effets de ce variant sur la fonctionnalité de la protéine vont tous dans le sens d'une pathogénicité et il n'est pas décrit dans les bases de données de polymorphismes.

CONCLUSIONS DE LA MISE AU POINT

A posteriori, l'enquête familiale se résume à l'interrogatoire plus poussé de son fils unique. Il signale depuis une dizaine d'années des migraines qui ont justifié une évaluation neurologique en avril 2008.

Une IRM cérébrale, réalisée pour l'occasion, démontrait de multiples lésions en hypersignal T2 et flair de la substance blanche supratentorielle, avec un épais liseré périventriculaire et de multiples lésions réparties au sein de la substance blanche périventriculaire, avec une prédominance bifrontale.

Le tableau clinique et les atteintes objectivées à l'IRM sont à haute suspicion d'être corrélés à la maladie héréditaire présente dans la famille.

La maladie de CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) est une angiopathie autosomique dominante héréditaire. Elle fut décrite pour la première fois en 1955 par le neurologue Van Bogaert, à cette époque on parlait de démence héréditaire avec de multiples infarctus.

Au début des années 1990, une mutation causale a été mise en évidence dans le gène NOTCH3 sur le bras court du chromosome 19p13.2-p13.1.

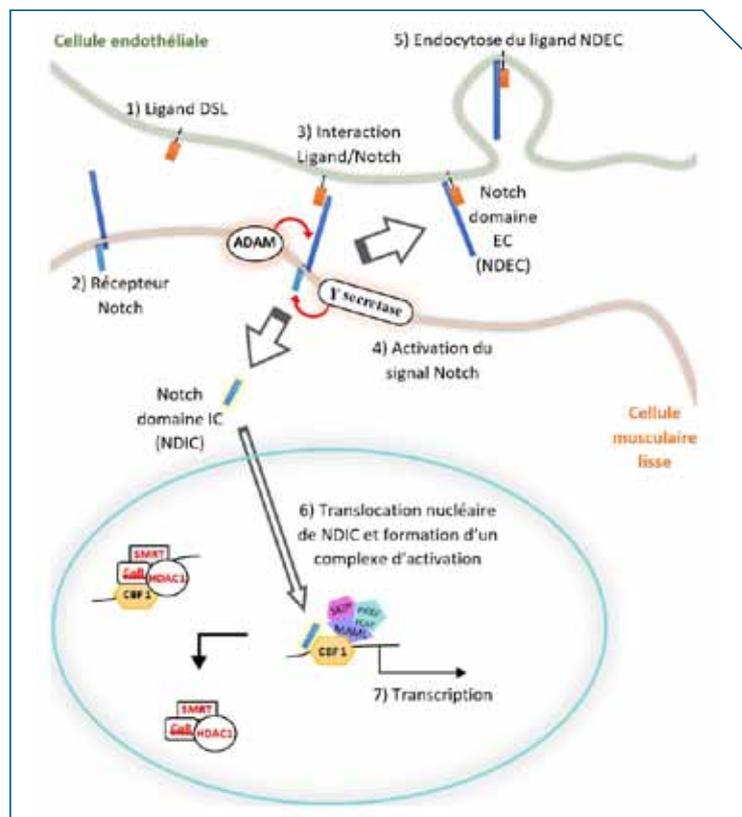
La protéine produite par le gène NOTCH3 est cruciale pour la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires ainsi que pour le développement et l'homéostasie des vaisseaux sanguins (1-3).

Le récepteur NOTCH3 est composé d'un large fragment extracellulaire, composé principalement de la répétition de 34 EGF-like peptide, et d'un petit fragment intracellulaire. Les ligands protéiques, principalement les protéines delta et serrate, se fixent sur la partie extracellulaire du récepteur ce qui induit le clivage protéolytique du domaine intracellulaire, lequel entre dans le noyau nucléaire pour modifier l'expression génique.

Une fois que le domaine extracellulaire est fixé à son ligand, une métalloprotéase de la famille ADAM, clive la protéine NOTCH à la limite de la membrane. Cela libère la partie extracellulaire du récepteur NOTCH, qui continue à interagir avec son ligand. Le ligand ainsi que le domaine extracellulaire de NOTCH sont ensuite endocytés par la cellule exprimant le ligand.

Après ce premier clivage, une enzyme appelée γ -sécrétase clive la partie restante de la protéine NOTCH juste à l'intérieur du feuillet interne de la membrane cellulaire de la cellule exprimant NOTCH. Cela libère le domaine intracellulaire de la protéine NOTCH, qui se déplace ensuite vers le noyau où il peut réguler l'expression génique par l'activation du facteur de transcription CSL (4).

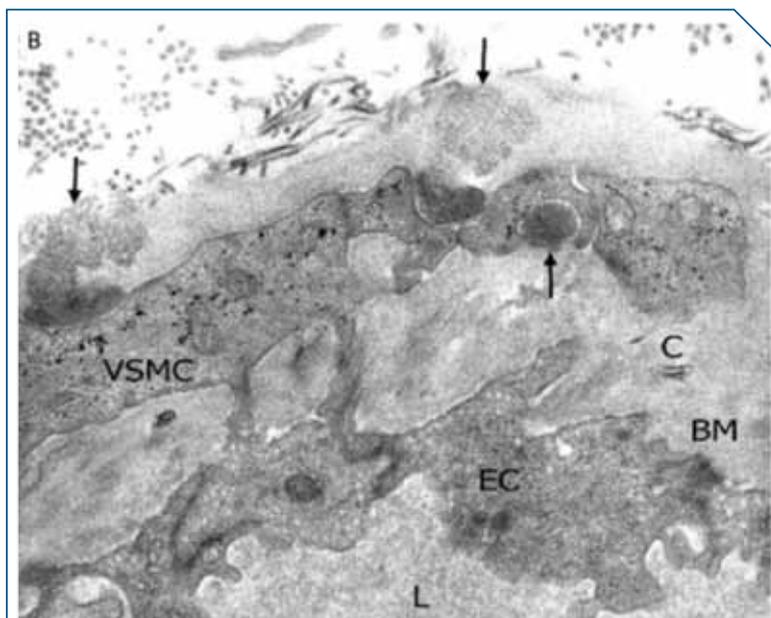
Lors de son activation, le signal NOTCH entraîne une cascade intracellulaire dans la cellule musculaire lisse (figure 4).



Le signal NOTCH est activé quand un récepteur transmembranaire de la famille du Delta-Serrate LAG (DSL) (1) interagit avec la répétition de peptides EGF-like provenant du domaine extracellulaire des récepteurs NOTCH (2) sur les cellules adjacentes. Les interactions Ligand/récepteur induisent un changement de la conformation du récepteur, exposant des sites critiques pour le clivage des récepteurs NOTCH par les enzymes ADAM17 (S2) et γ -sécrétase (S3) (3). La découpe des récepteurs NOTCH aboutit à la libération et la translocation du domaine intracellulaire (ICD) au noyau (4) tandis que le domaine extracellulaire (ECD) est soumis à l'endocytose par la cellule porteuse de récepteurs (5). Dans le noyau, le domaine RAM du NOTCH ICD se lie au répresseur de la transcription CBF1, causant le déplacement de corépresseurs associés et l'activation de co-activateurs (6) pour activer la transcription en aval des gènes régulateurs de la production de NOTCH/CBF1 (7) (5).

Figure 4. Vue d'ensemble du signal NOTCH (5)

Suite à cette mutation, le domaine extracellulaire du récepteur NOTCH 3 est incapable de se lier aux protéines delta et serrate, ce qui bloque la voie de signalisation. La protéine NOTCH 3 s'accumule dans les vaisseaux sanguins et, plus précisément, dans la membrane cytoplasmique des cellules musculaires lisses des vaisseaux (6). Cette accumulation progressive, au fil des ans, se traduit par l'apparition, dans le cytoplasme de ces cellules musculaires lisses des micro-vaisseaux concernés, de dépôts granulaires osmiophiles, donnant en microscopie électronique une image spécifique de la maladie de CADASIL (figure 5). La composition précise de ces dépôts cytoplasmiques demeure à ce stade, inconnue.



Artérioles montrant des dépôts de GOM - matériel granulaire osmiophile - (flèches) avec des densités électroniques et des tailles différentes, certains d'entre eux montrant des formes bizarres. L - lumière, EC - cellule endothéliale, BM - membrane basale, C - collagène. (7)

Figure 5. Anomalies pathologiques caractéristiques en microscopie électronique dans la maladie de CADASIL (7)

Les quatre symptômes cardinaux de cette pathologie sont :

- les migraines avec aura ;
- les accidents vasculaires cérébraux ;
- les troubles psychiatriques et les troubles de l'humeur ;
- les troubles cognitifs évoluant vers une démence.

Cette maladie affecte aussi bien les hommes que les femmes. L'âge et l'intensité des symptômes varient d'une personne à l'autre.

Le signe clinique initial, observé chez un quart des patients, est l'apparition de migraines avec aura (visuelle et sensitive) débutant entre 20 et 40 ans. Les accidents vasculaires cérébraux sont observés dans 70 à 80% des

cas, débutant habituellement aux alentours de 50 ans. Ils sont typiquement localisés en subcortical.

Les troubles de l'humeur sont observés dans 20% des cas. Les troubles cognitifs, comme des difficultés de concentration, d'attention et des pertes de mémoire, sont les symptômes les plus précocement observés. Le déclin commence avec l'apparition d'un état apathique, de déficit des fonctions motrices, des difficultés phasiques pour aboutir chez un patient sur 3, après l'âge de 60 ans, à un état de démence. Cet état est souvent associé à d'autres signes de gravité de la maladie comme par exemple des difficultés à la marche, une incontinence urinaire et parfois une paralysie pseudo-bulbaire (1).

La médiane de survie est de 64 ans chez les hommes et de 69 ans chez les femmes (1,8).

Le diagnostic définitif peut être posé soit sur base de l'histopathologie de la biopsie cutanée ou cérébrale, soit quand la clinique et/ou l'imagerie cérébrale sont typiques et en lien avec une mutation dans le gène NOTCH3 (1).

Critères diagnostiques plaçant pour une probable maladie de CADASIL (Davous 1998) (9)

1. Jeune âge de début (< 50 ans)
2. Au moins deux des critères cliniques suivants :
 - épisodes d'accidents vasculaires cérébraux avec des signes neurologiques permanents ;
 - céphalées migraineuses ;
 - troubles majeurs de l'humeur ;
 - démence subcorticale.
3. Pas de facteur de risque cardiovasculaire lié au déficit
4. Preuve de l'héritage avec une transmission autosomique dominante
5. À l'IRM, anomalies de la substance blanche sans infarctus corticaux

ANOMALIES TYPIQUEMENT OBSERVÉES À L'IRM CÉRÉBRALE

L'IRM montre une anomalie étendue de la substance blanche en l'absence d'infarctus corticaux. Il y a une tendance à une symétrie de l'atteinte. Le centre semi-ovale est atteint, avec une épargne des fibres U. L'atteinte s'étend vers le bas **dans la partie externe et extrême de la capsule interne.**

Dans les **lobes frontaux**, l'atteinte s'étend jusqu'aux fibres en U. La substance blanche des **lobes temporaux** est touchée dans les cas typiques (9, 10).

Il peut y avoir des infarctus lacunaires dans les ganglions de la base, le thalamus, la capsule interne, la substance

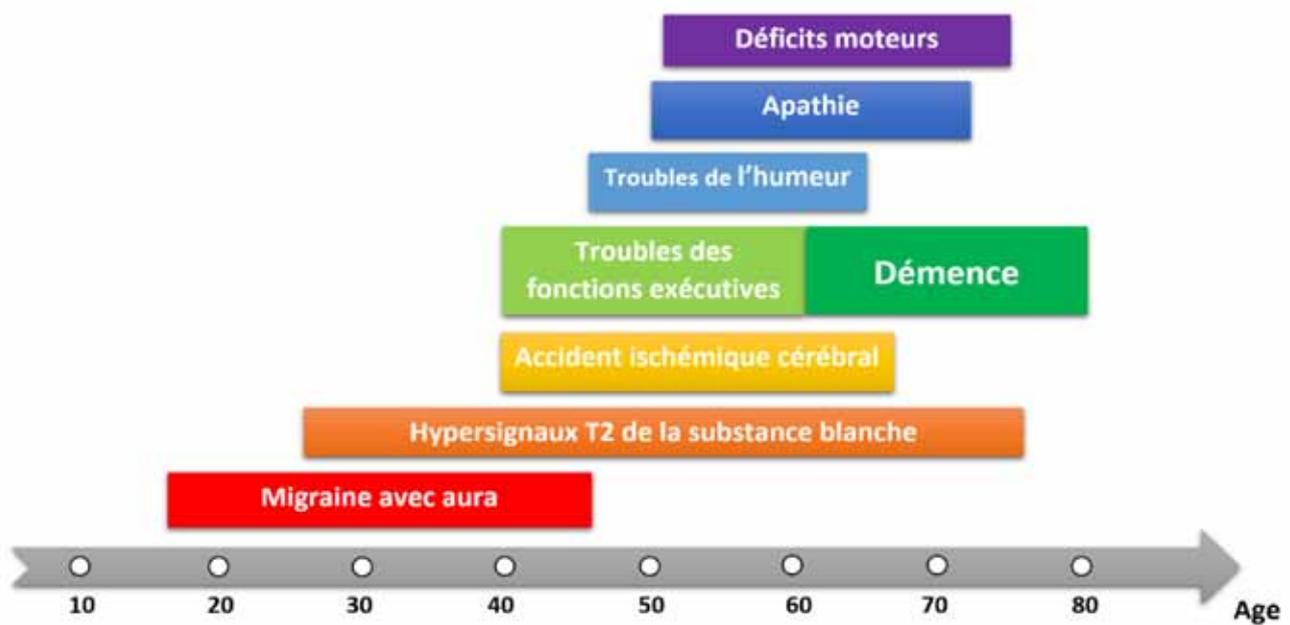


Figure 6. Ligne du temps illustrant la période d'apparition des différents symptômes et des signes présents à l'imagerie cérébrale (1)

blanche périventriculaire et le tronc cérébral. Les infarctus corticaux sont rares et de petites tailles (9,10).

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence au microscope électronique de matériel granulaire osmiophile (GOM) adjacent à la membrane des cellules musculaires lisses artériolaires ; la spécificité est de 100% mais la sensibilité est de 50% (7).

TRAITEMENT

Les anticoagulants et les agents thrombolytiques, comme la warfarine et l'héparine, ne sont pas préconisés en l'absence de bénéfice et en raison du risque hémorragique. L'aspirine est considérée comme la moins mauvaise alternative (10).

Des agents neuroprotecteurs, antioxydants, des antagonistes N-méthyl-D-aspartate (NMDA), des antagonistes des canaux Ca voltage dépendant comme la Nimodipine et la Flunarizine, ont aussi été suggérés vu les bénéfices qu'ils semblent avoir dans la prévention des crises migraineuses (11).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Un diagnostic de maladie de CADASIL doit être évoqué chez un(e) patient(e) jeune souffrant régulièrement de migraines avec aura, ayant présenté un ou plusieurs épisodes d'accident vasculaire cérébral, sans cause clairement établie, et une atteinte importante de la substance blanche, anormale pour l'âge, à l'IRM cérébrale. Aucun traitement n'a actuellement été démontré comme étant bénéfique pour ces patients mais la prise en charge repose essentiellement sur la prévention des AVC, des chutes et des troubles cognitifs ainsi que sur le traitement symptomatique des migraines.

RÉFÉRENCES

1. Chabriat H, Bousser MG. Cadasil. *EMC* 2011 ; 17-046-B-12, 1-13, doi :10.1016/S0246-378(11)52828.
2. Brass S, Smith E, Arboleda-Velasquez J, Copen W, Frosch, M. Case 12-2009: A 46-Year-Old Man with Migraine, Aphasia, and Hemiparesis and Similarly Affected Family Members, *N Engl J Med* 2009; 360: 1656-65.
3. Hervé D, Chabriat H. Cadasil. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; (4): 269-276, doi: 10.1177/0891988710383570.
4. Rutten J, Haan J, Terwindt G, Van Duinen S, Boon E, Lesnik Oberstein S. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 5: 593-603. doi: 10.1586/14737159.2014.922880.
5. Boucher J, Gridley T, Liaw L. Molecular pathways of Notch signaling in vascular smooth muscle cells. *Frontiers in physiology* 2012; doi : 10.3389/phys.2012.00081.
6. Baumann M, Junna M, Kalimo H, Miao K, Mykkänen K, Pöyhönen M *et al.* CADASIL : The most common hereditary subcortical vascular dementia. *Future Neurology* 2008; 3(6): 683-704.
7. Dziewulska D, Lewandowska E, Parys M, Pasennik E. Ultrastructure of granular osmiophilic material deposits (GOM) in arterioles of CADASIL patients. *Folia Neuropathol* 2011; 49 (3): 174-180.
8. Craggs LJJ, Yamamoto Y, Ihara M, Fenwick R, Burke M, Oakley A. E. *et al.* White matter pathology and disconnection in the frontal lobe in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neuropathol Applied Neurobiol* 2014; 40: 591-60., doi : 10.1111/nan.12073.
9. Van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders* (3rd edition). Springer 2005, Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (pp. 541-548).
10. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L. *et al.* Pathology & Genetics of (non-CAA) Cerebral Microvascular Disease CADASIL and CARASIL. *Brain Pathology* ISSN 2014, 24, 525-544, doi:10.1111/bpa
11. Biller, J. *Stroke in Children and Young Adults* (2nd edition). Saunders Elsevier 2009, 168 – 169.

AFFILIATION

- 1 Dr. Nathalie Cals, Service de Neurologie, Hôpital de Jolimont

Correspondance

Dr. EMMANUELLE LEVECQUE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

E-mail : emmanuelle.levecque@student.uclouvain.be

daflon[®] 500 MICRONISÉ

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

120 comprimés: 35,98€
90 comprimés: 30,72€
60 comprimés: 22,75€
30 comprimés: 14,23€



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire** : crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3.). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou évènements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **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 : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : - la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou léthal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,17	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,68
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 17,81	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,58
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,74	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,00
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 29,89	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,55
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 31,90	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,46
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,46	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 36,76



LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car:
Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIIa et IIIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en oeuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certains statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE307745 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401073 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401125 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401152 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sous prescription médicale.

DERMATOLOGIE ET ENDOCRINOLOGIE

C. Colmant (1), D. Maiter (2), B.Vandeleene (2), M. Baeck (1), L. de Montjoye (1)

Dermatology and endocrinology

We here report on the "PEAU'se dermatologique" meeting that took place on October 22, 2015, dedicated to dermatological and endocrine diseases. Professor D. Maiter gave us the clues to optimal corticosteroid use in dermatological practice, from treatment initiation to withdrawal. Next, Professor B. Vandeleene reminded us of the cornerstones of diabetic foot management. Finally, Professor M. Baeck presented several clinical cases of dermatological diseases in the diabetic patient.

KEY WORDS

Topical corticosteroids, systemic corticosteroids, corticosteroid withdrawal, diabetic foot, PEDIS, WAGNER

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 22 octobre 2015, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux pathologies dermatologiques et endocrinologiques.

Le professeur D. Maiter nous donne les clés d'un bon usage des corticoïdes en dermatologie, de l'introduction du traitement à son sevrage. Le professeur B. Vandeleene nous rappelle les bases de la prise en charge du pied diabétique. Enfin, le professeur M. Baeck nous présente différents cas cliniques de pathologies cutanées survenant chez le patient diabétique

Que savons-nous à ce propos ?

- L'usage des corticoïdes topiques et systémiques est très fréquent en dermatologie clinique.
- Les pathologies endocriniennes, et en particulier le diabète, ont un retentissement cutané important.

Que nous apporte cet article ?

- Faire le point sur le bon usage des corticoïdes en pratique clinique.
- Mettre des balises claires pour la prise en charge du pied diabétique.
- Rappeler brièvement certaines pathologies cutanées du diabétique.

What is already known about the topic?

- Topical and systemic corticosteroids are commonly used in clinical dermatology.
- Endocrine diseases - especially diabetes - have a major impact on skin.

What does this article bring for us?

- It reviews the proper use of corticosteroids in clinical practice.
- It sets clear guidelines for diabetic foot management.
- It briefly recalls several skin diseases affecting diabetic patients.

(1) Dermatologie,
(2) Endocrinologie

Cliniques universitaires Saint-Luc,
avenue Hippocrate 10, B-1200
Bruxelles

D. Maiter

Les corticoïdes sont un traitement couramment utilisé en dermatologie, parfois pour des traitements au long cours. L'éclairage de l'endocrinologue sur leur bon usage n'est donc pas superflu.

La figure 1, tirée de l'exposé du professeur Maiter, rappelle les mécanismes de suppression de l'axe corticotrope par les glucocorticoïdes de synthèse. L'apport externe en glucocorticoïdes provoque un déficit chronique en ACTH responsable de l'atrophie du cortex surrénalien.

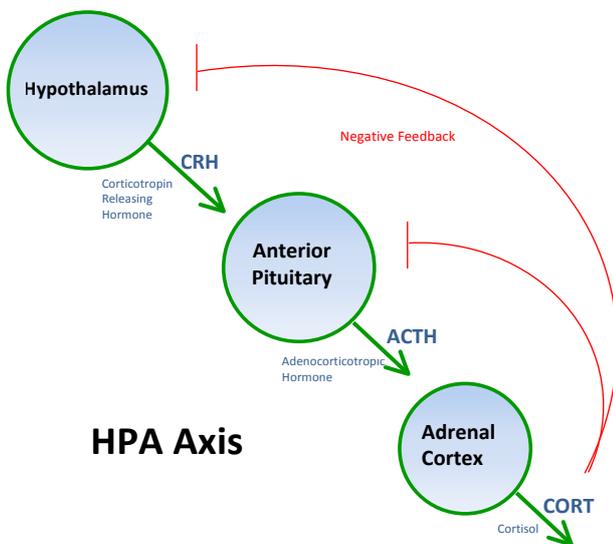


Figure 1.

Fréquence et facteurs qui conditionnent l'efficacité et la toxicité des glucocorticoïdes (GC)

Dans la population générale, 1% des patients est traité par glucocorticoïdes. Les indications de traitement par voie systémique sont nombreuses, et souvent justifiées, malgré les effets indésirables connus.

Les facteurs influençant l'efficacité et la toxicité des GC sont les propriétés pharmacologiques, la dose et la durée d'utilisation, la voie d'administration, le moment et le rythme de l'administration, ainsi que des facteurs individuels comme la capacité de métabolisation des stéroïdes au niveau hépatique.

L'efficacité mais aussi la toxicité des GC sont influencées par leur activité anti-inflammatoire relative (par rapport au cortisol), leur activité minéralo-corticoïde relative et leur demi-vie pharmacologique, mais surtout biologique. Le tableau 1, présenté par le professeur Maiter, compare ces propriétés pour les principaux glucocorticoïdes utilisés en clinique.

L'utilisation de fortes doses de corticoïdes pour une période limitée (quelques jours) n'occasionne pas ou peu d'effets secondaires. Au-delà de 4 semaines d'utilisation, il existe un risque de complications et de suppression de l'axe corticotrope, variable en fonction des autres facteurs. L'utilisation de méthylprednisolone à une dose supérieure ou égale à 16mg/jour pendant 6 semaines entraîne de manière quasi systématique une insuffisance cortico-surrénalienne, plus ou moins rapidement réversible. Les risques sont donc proportionnels à la dose, mais surtout à la durée de traitement.

Les voies d'administration orale, rectale, intramusculaire et intraveineuse ont une absorption comparable. L'administration locale est préférable en terme d'effets indésirables, mais il ne faut pas perdre de vue que les infiltrations intra articulaires, péri-articulaires ou périurales sont quand même absorbées par voie systémique, souvent de manière lente et prolongée, donc des effets secondaires sont également possibles. Les GC inhalés sont également résorbés partiellement et leur utilisation doit être limitée dans le temps.

Le moment de l'administration importe. Physiologiquement, le taux de corticoïdes est plus élevé le matin. Une administration de GC le soir a donc un pouvoir d'inhibition de l'axe corticotrope plus important. Notons aussi que l'administration du traitement un jour sur deux, qui a parfois été prônée, apporte moins d'effets indésirables, mais présente une efficacité également moins importante.

Enfin, les facteurs individuels conditionnent, de manière prévisible ou non, la réponse aux glucocorticoïdes et leur toxicité. La métabolisation du médicament diffère d'un patient à l'autre, et on distingue les métaboliseurs lents des métaboliseurs rapides. Par ailleurs, l'âge (jeune ou avancé), la dénutrition, l'insuffisance rénale ou hépatique, les maladies sous-jacentes, la prise de médicaments interférant avec le métabolisme des stéroïdes (inhibiteurs CYP3A4, quinolones, pilule contraceptive, immunosuppresseurs...) influent sur ce métabolisme et modifient donc la propension à présenter des effets secondaires, mais aussi la réponse thérapeutique.

L'analyse de l'ensemble de ces facteurs invite à proposer des règles de bonne pratique pour la prescription des traitements par GC :

- n'instaurer un traitement par GC que s'il existe suffisamment d'évidences de bénéfices objectifs dans cette indication ;
- sauf urgence, toujours préférer un éventuel traitement alternatif surtout s'il est plus spécifique (anti-histaminique,...) ;
- administrer le corticoïde à doses suffisantes et pendant une durée suffisante que pour pouvoir évaluer son efficacité ;
- évaluer cette efficacité par des critères objectifs, mesurables et reproductibles ;

Tableau 1. Comparaison des propriétés des principaux glucocorticoïdes de synthèse

	Dose équivalente (mg)	Activité anti-inflammatoire relative	Activité minéralocorticoïde relative	Demi-vie plasmatique (minutes)	Durée d'action biologique (heures)
Cortisol (hydrocortisone)	20	1	1	80-120	8
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	80-120	8
Prednisone	5	4	0,8	200	16-36
Prednisolone	5	4	0,8	120-300	16-36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	120-300	16-36
Triamcinolone	4	5	0	150-350	16-36
Betaméthasone	0,75	25	0	150-350	16-36
Dexaméthasone	0,60	30	0	150 à >300	36-72
Fludrocortisone	-		200	150-300	16-36

L'équivalence des doses se rapporte à l'administration orale ou intraveineuse des stéroïdes. Les activités anti-inflammatoire et minéralocorticoïde sont exprimées par rapport à celles du cortisol (données obtenues à partir d'expérimentations in vitro). La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont de puissants glucocorticoïdes et de faibles minéralocorticoïdes. La triamcinolone, la betaméthasone et la dexaméthasone n'ont pas d'activité minéralocorticoïde. La fludrocortisone n'est utilisée que comme minéralocorticoïde.

- administrer le corticoïde à la plus faible dose possible qui maintient cette efficacité ;
- ne pas prolonger le traitement au-delà de la durée qui est nécessaire pour obtenir la réponse souhaitée ;
- arrêter le traitement si aucun bénéfice objectif n'est observé, si des effets secondaires sérieux surviennent ou si un bénéfice maximal a été atteint.
- Traiter les affections associées qui augmentent le risque de toxicité des GC et instaurer les mesures de prévention efficaces.

Effets secondaires: le syndrome de Cushing iatrogène

Le tableau 2 reprend les principaux symptômes du syndrome de Cushing. Il souligne également les symptômes additionnels, observés presque exclusivement dans le syndrome de Cushing iatrogène.

Effets secondaires: la suppression de l'axe corticotrope (axe HPA)

La suppression chronique de la sécrétion d'ACTH entraîne une atrophie durable du cortex surrénalien et donc une insuffisance surrénalienne prolongée à l'arrêt du GC responsable. Elle est présente chez 50% des patients traités par GC pour une maladie inflammatoire systémique.

Cette suppression est inexistante si la dose de méthylprednisolone administrée est inférieure à 8mg/jour, ou si la durée du traitement est inférieure à 3 semaines. Elle est certaine si la dose de méthylprednisolone est d'au moins 16 mg/jour pendant plus de 8 semaines ou de 4 mg/

jour le soir pendant plusieurs mois. Elle l'est également si l'on constate un syndrome de Cushing clinique. Dans les situations intermédiaires (dose de 4 à 8 mg/jour pendant quelques mois, durée du traitement de 3 à 6 semaines, prise prolongée d'un traitement local à fortes doses, ...) la suppression de l'axe corticotrope est possible et doit donc être recherchée.

Elle se teste avant l'arrêt complet du corticoïde, lorsque la dose minimale avant l'arrêt a été atteinte, par un dosage du cortisol matinal, 24 heures après la dernière prise. Au-delà de 10 µg/dl, l'axe corticotrope peut être considéré comme normal. En-dessous de 10 µg/dl, il existe souvent une insuffisance corticotrope, et il est indiqué de réaliser un test au Synacthen® (ACTH). Une injection intraveineuse de 250 µg de Synacthen® doit provoquer une augmentation du cortisol supérieure à 540 nmol/L (20 µg/dl) après 1 heure. Le tableau 3, également issu de l'exposé du professeur Maiter, précise l'attitude à adopter dans les différents cas de figure possibles.

Comment arrêter un traitement et éviter l'insuffisance surrénalienne ?

Deux situations imposent l'arrêt en urgence du traitement par GC : l'ulcère herpétique de la cornée et la psychose aiguë ne répondant pas au traitement.

Un arrêt brusque est possible en cas de traitement inférieur à 3-4 semaines ou de traitement alterné (Méthylprednisolone 8 mg/jour, 1 jour/2).

Dans tous les autres cas, un arrêt progressif est à préférer, lorsque l'effet thérapeutique maximal a été obtenu, que

Tableau 2. Principaux symptômes et signes cliniques du syndrome de Cushing

Généraux	Augmentation de l'appétit, prise de poids Bouffissure du visage et adiposité centrale Diminution de l'efficacité des vaccinations Retard de croissance chez l'enfant	Gastro-intestinaux	Gastrite, ulcère peptique <i>Pancréatite</i> <i>Stéato-hépatite</i>
Dermatologiques	Fragilité cutanée, ecchymoses, purpura Acné, alopecie, hirsutisme Vergetures pourpres Mycoses cutanées et orificielles	Rénaux	Rétention hydrosaline Hypokaliémie
Muscles et os	Amyotrophie proximale, myopathie Ostéoporose, tassements vertébraux * <i>Ostéonécrose aseptique</i> <i>Ruptures tendineuses</i>	Neuropsychiatriques	Euphorie, excitabilité, insomnie Dépression, dysphorie <i>Etat maniaque, crise psychotique</i> <i>Hypertension intracrânienne</i>
Cardio-vasculaires	<i>Arythmie (avec pulse thérapie iv)</i> Hypertension artérielle Perturbations lipidiques Athérosclérose accélérée	Infectieux	Sensibilité accrue aux infections virales, bactériennes et fongiques Infections opportunistes Zona
Endocriniens	Intolérance glucidique, diabète Insuffisance corticotrope Oligo-aménorrhée, ↓ libido, infertilité	Oculaires	<i>Cataracte sous-capsulaire postérieure</i> <i>Glaucome</i> Exophtalmie Chorio-rétinite séreuse centrale

* : Des tassements vertébraux peuvent survenir même en l'absence d'ostéoporose lombaire, impliquant une désorganisation de l'architecture osseuse. Les *complications* indiquées en caractères italiques ne surviennent pratiquement que dans les cas de syndrome de Cushing iatrogène et sont très rares en cas d'hypercorticisme endogène.

Tableau 3. Indication d'un traitement substitutif par hydrocortisone après sevrage en glucocorticoïdes, en fonction des valeurs du cortisol matinal et de la réponse du cortisol (cortisol stimulé) l'administration d'ACTH (Synacthen® 250 µg iv)

	Cortisol stimulé < 20 µg/dl*	Cortisol stimulé ≥ 20 µg/dl
Cortisol matinal < 10 µg/dl	Insuffisance corticotrope R/ Hydrocortisone 15-25 mg/jour en deux prises jusqu'à récupération	Insuffisance corticotrope partielle R/ hydrocortisone 10 mg/jour le matin
Cortisol matinal ≥ 10 µg/dl	Insuffisance corticotrope partielle R/ hydrocortisone en cas de stress, infection, chirurgie,...	Axe corticotrope normal

* : Une concentration en cortisol de 20 µg/dl correspond à 540 nmol/L.

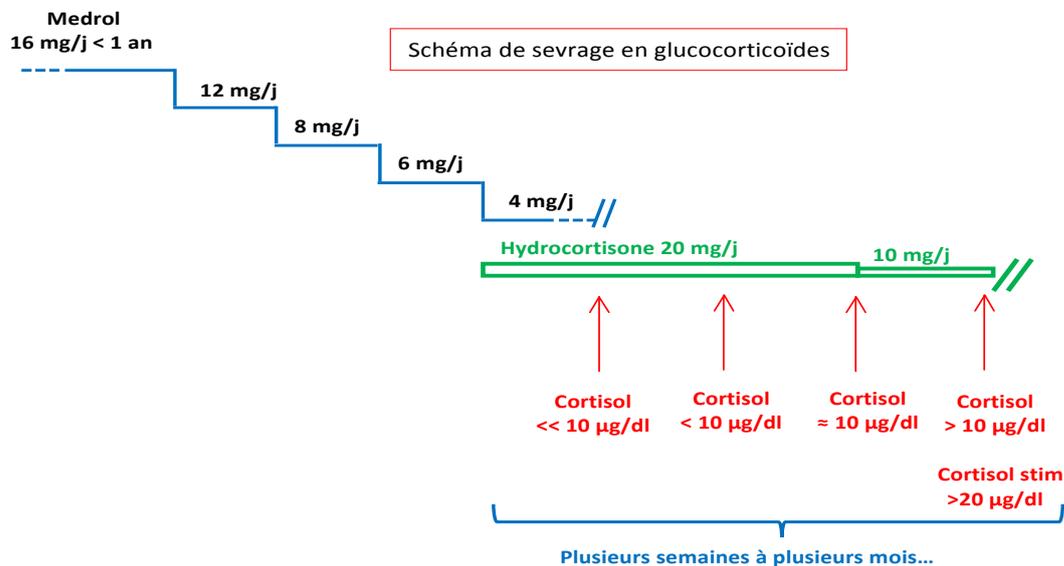


Figure 2.

l'on ne constate pas d'évidence d'efficacité, ou que des effets secondaires intolérables sont mis en évidence.

Le professeur Maiter propose, dans la figure 2, un schéma de sevrage en glucocorticoïdes.

Comment prévenir les complications éventuelles des traitements par glucocorticoïdes?

Il est important de conseiller à nos patients une activité physique régulière et une alimentation iso ou hypocalorique enrichie en protéines et pauvre en sel.

Il est utile de prescrire des suppléments de calcium et de vitamine D, ainsi que des oestroprogestatifs chez la femme ménopausée et des bisphosphonates en cas d'ostéoporose. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons ne se justifie qu'en cas de traitement concomitant par AINS ou AAS ou chez les patients à risque d'ulcère gastrique.

Attention également aux interactions médicamenteuses, notamment aux médicaments qui stimulent ou inhibent l'enzyme CYP3A4 (anticoagulants, diurétiques, quinolones, AINS,...)

PIED DIABÉTIQUE : PRISE EN CHARGE

B.Vandeleene

Le pied diabétique (Figure 3) est une complication classique du diabète de type 2. Il nécessite un suivi multidisciplinaire. Il existe une relation directe entre l'équilibre glycémique et le risque de complications.

Les autres complications fréquentes du diabète de type 2 sont la rétinopathie, la néphropathie et l'accident vasculaire cérébral (AVC) et les événements cardiovasculaires.

La classification WAGNER (tableau 4) ainsi que la classification PEDIS (tableau 5), introduite lors de la conférence de consensus internationale sur le pied diabétique de 2003, représentent un support utile au diagnostic et à la prise en charge du pied diabétique.



Figure 3.

Tableau 4. Classifications WAGNER

0	pieds « à risque »	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 - Homme - Durée d'évolution - Pied avec déformation orthopédique - Antécédents d'ulcère/amputation - Complications chroniques du diabète : vasculaire, neuropathique, infectieuse - Contexte psychosocial défavorable
1-2-3	Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> - mal perforant plantaire - ulcère de friction
4-5	Insuffisance vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Gangrène

Tableau 5. Classification PEDIS

Perfusion (vascularisation)	Grade 1	pas d'insuffisance vasculaire (pouls périphériques palpés, index cheville bras de 0.9 à 1.1 ou tcpO2 > 60 mmHg)
	Grade 2	insuffisance vasculaire périphérique (claudication, index cheville-bras < 0.9 ou tcpO2 30-60 mm Hg)
	Grade 3	ischémie critique (pression systolique à la cheville < 50 mmHg ou tcpO2 < 30 mmHg)
Extent (taille)	à mesurer après débridement, en cm ²	
Depth (profondeur)	Grade 1	superficiel, limitée au derme
	Grade 2	profond, au delà du derme
	Grade 3	très profond, atteinte de toutes les structures jusqu'à l'os, possible ostéite sous-jacente
Infection	Grade 1	pas de symptômes d'infection (mais colonisation)
	Grade 2	infection localisée : chaleur locale, érythème < 2 cm autour de l'ulcère, douleur possible, tuméfaction, décharge purulente
	Grade 3	érythème > 2 cm ou infection s'étendant au-delà de la peau ou du tissu sous-cutané
	Grade 4	signes systémiques (température >39°C ou < 36°C, fréquence cardiaque > 90 battements par minute, fréquence respiratoire >20/minute, PaCO2 < 32mmHg ; leucocytes > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³ , 10% de formes leucocytaires immatures.)
Sensation (Sensibilité au toucher avec monofilament)	Grade 1	aucune perte de sensibilité
	Grade 2	perte de sensibilité

La Classification PEDIS, destinée à favoriser la recherche thérapeutique sur le pied diabétique en permettant une nomenclature précise des ulcères, présente de nombreux avantages : elle intègre l'ensemble des facteurs étiopathogéniques du pied diabétique, prend en compte le degré d'insuffisance vasculaire et fait la distinction

entre la profondeur et le degré d'infection de l'ulcère. Elle permet donc de distinguer et de décrire l'état clinique du patient et celui de sa lésion. Par contre, elle n'intègre pas les données bactériologiques et ne propose pas de stadification de l'atteinte osseuse et /ou des tissus mous.

Quand faut-il hospitaliser un patient souffrant d'un pied diabétique ?

Il s'agit d'une question parfois difficile à trancher. Quelques règles claires et simples orientent néanmoins la décision :

- les malades présentant des signes infectieux locaux et/ou généraux, plaie profonde avec un contact osseux, une ischémie critique ou une nécrose (P3), une complication métabolique, ou dont la prise en charge ambulatoire est compromise par le statut psychosocial, nécessitent une hospitalisation en urgence ;
- en l'absence de ces critères, les signes infectieux locaux persistants sous traitement, une plaie profonde sans contact osseux ou une ischémie non critique feront discuter une hospitalisation programmée ;
- Tout traitement en ambulatoire nécessitera un contrôle clinique à 72 heures de traitement.

Le contact osseux (élément clef à rechercher cliniquement dans toute prise en charge de pied diabétique) nécessitera une mise au point par imagerie à la recherche d'une ostéite : radiologies, CT-scan ou résonance magnétique ciblés. En cas d'ostéite sous-jacente, un prélèvement bactériologique en l'absence de prise d'antibiotique est nécessaire afin de proposer une antibiothérapie ciblée.

Le choix de l'antibiothérapie en cas d'infection des tissus mous en l'absence d'ostéite sous-jacente, (à partir du stade PEDIS I2) privilégiera la prise per os d'amoxicilline et acide clavulanique, ou d'une bi-antibiothérapie par ciprofloxacine et clindamycine.

La prise en charge du pied diabétique constitue donc un carrefour des complications du diabète, entre dépistage et traitement médicochirurgical, entre première ligne et centres spécialisés et/ou entre les différents métiers et spécialités concernés.

ENDOCRINOLOGIE ET PEAU

M. Baeck

Le diabète retentit sur l'état cutané à différents niveaux : il provoque un épaissement du derme en diminuant la dégradation des fibres de collagène, et diminue la résistance cutanée par diminution des fibres élastiques et d'ancrage.

En outre, le diabète est responsable de diverses pathologies cutanées, tandis qu'il en aggrave certaines et augmente la fréquence d'autres.

Dermopathie diabétique (Figure 4)

Non spécifique et très fréquente, elle est constituée de macules érythémateuses évoluant vers des lésions atrophiques et pigmentées, localisées à la face antérieure des jambes. Elles seraient favorisées par les infections et les traumatismes (même minimes), et caractérisées à l'histologie par une microangiopathie.

Nécrobiose lipoïdique (Figure 5)

Associée au diabète dans 80 à 90 % des cas, elle se présente sous forme de lésions sclérodermiformes atrophiantes pré-tibiales, bordées par un anneau érythémateux actif, qui correspondent à une granulomatose cutanée et peuvent se compliquer d'ulcérations. Le traitement du diabète n'a pas d'effet sur l'évolution des lésions. La nécrobiose est plus fréquente chez la femme, et touche 0.3 à 2 % des diabétiques.

On peut proposer à ces patients un traitement par corticoïdes locaux sous occlusion ou en injections intralésionnelles, un traitement par immunomodulateurs topiques, ou encore par corticoïdes systémiques.



Figure 4.



Figure 5.

Bullose diabétique (Figure 6)

Il s'agit d'une pathologie bulleuse rare, survenant exclusivement chez le diabétique, d'étiologie inconnue. Elle se caractérise par des bulles tendues sur peau saine d'apparition spontanée, et se traite par des soins locaux symptomatiques. Le rôle des traumatismes et de la neuropathie sous-jacente est débattu.



Figure 6.

(Pseudo-)acanthosis nigricans (Figure 7)

Il se présente sous forme de plaques pigmentées, grisâtres, avec un aspect velouté des plis (surtout axillaires). Cette forme bénigne acquise est à distinguer de l'acanthosis nigricans paranéoplasique. Elle accompagne l'hyperinsulinisme chronique et l'obésité. Elle est due à la fixation de l'insuline excédentaire sur des récepteurs de croissance situés sur les kératinocytes et les fibroblastes.



Figure 7.

Les infections cutanées

Un diabète mal contrôlé entraîne des troubles de la microcirculation et un déficit fonctionnel des polymorphonucléaires neutrophiles. Les mycoses, en particulier, sont très fréquentes chez les patients diabétiques et nécessitent un traitement énergique afin d'éviter de servir de porte d'entrée à une infection bactérienne (érysipèle surtout).

Xanthomes éruptif (Figure 8)

Les xanthomes sont des petites lésions nodulaires jaunes à brunâtres, situées principalement sur les fesses ou les cuisses, mais qui peuvent se disséminer à l'ensemble du corps. Chez les patients diabétiques et dans les formes éruptives, ils sont d'apparition brutale, secondaire à une hypertriglycéridémie majeure dans le cadre d'une acidocétose diabétique.



Figure 8.

Vitiligo

Il est plus fréquemment observé chez les patients porteurs d'un diabète de type 1.

Psoriasis

Le psoriasis est significativement associé au syndrome métabolique qui accompagne le diabète de type 2. La prévalence du diabète de type 2 dans la population générale est de 5 à 6 %, et elle grimpe jusque 13 à 20 % parmi les patients atteints de psoriasis. On a récemment constaté que les analogues du GLP-1 (GLP-1rA, Glucagon-like peptide receptor agonists ou incrétines) sont efficaces

dans le traitement du psoriasis, mais le mécanisme de l'action anti-inflammatoire des GLP-1rA reste encore incompris.

Insuline et allergies

L'allergie à l'insuline, qui concernait 50% des patients dans les années 1950, est devenue exceptionnelle depuis l'utilisation d'insuline humaine hautement purifiée. Elle touche actuellement moins de 1% des patients traités par insuline. Elle peut être due à une allergie à l'insuline elle-même, ou à l'un des excipients, ou encore au matériel utilisé pour l'injection (antiseptique).

Attendu
à l'ATS Mai 2016

FLAMME

travers glycopyrrhydrate), contenant une gélule et le logo UtiBreezhaler continu. Il est recommandé d'utiliser le produit à la dose recommandée une fois par jour. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il conviendrait de vérifier le profil de sécurité de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec UtiBreezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge), toux et la commercialisation. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention base des données disponibles. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Infections et infestations. Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire²:Fréquent. Sinusite²: Fréquent. Rhinite²: Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Cédème périphérique² : Peu fréquent. Angioedème⁴ Peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. Affections psychiatriques. Insomnie² : Peu fréquent. Affections du système nerveux. Vertiges² : Fréquent. Céphalée² : Fréquent. Paresthésies² : Peu fréquent. Affections oculaires. Glaucome¹ : Peu fréquent. Affections cardiaques. Cardiopathie ischémique²: Fréquent. Fibrillation auriculaire²: Peu fréquent. Tachycardie²: Peu fréquent. Palpitations² : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal³ : Peu fréquent. Epistaxis² : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales. Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires²: Fréquent. Gastro-entérite²: Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. Douleur de la peau et du tissu sous-cutané. Prurit/éruption cutanée²: Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités²: Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires. Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Fièvre¹ : Fréquent. Effet indésirable observé avec UtiBreezhaler et au moins l'un des composants individuels. ² Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec UtiBreezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets Indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. Description spécifique des effets indésirables. La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. 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. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> BE160243994-19/02/2016

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** UtiBreezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 85 µg d'indacatérol, et 54 µg de bromure de ronium équivalent à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monofORME PHARMACEUTIQUE. Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la de la société (U) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** UtiBreezhaler est indiqué en traitement bronchodipour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET NISTRATION.** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur UtiBreezhaler. Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur UtiBreezhaler. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le tiens seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **Populations particulières.** Sujets âgés. UtiBreezhaler peut être commandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** UtiBreezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice tient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** UtiBreezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'UtiBreezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur UtiBreezhaler. Les patients doivent être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'UtiBreezhaler dans la population pédiatrique (en dans l'indication de la BPCO). La sécurité et l'efficacité d'UtiBreezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur UtiBreezhaler. Les patients doivent être adaptés pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentésécurité est basée sur l'expérience acquise avec UtiBreezhaler et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi ler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée. UtiBreezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants doivent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec UtiBreezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge), toux et la commercialisation. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la données disponibles). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Infections et infestations. Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire²:Fréquent. Sinusite²: Fréquent. Rhinite²: Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Cédème périphérique² : Peu fréquent. Angioedème⁴ Peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. Affections psychiatriques. Insomnie² : Peu fréquent. Affections du système nerveux. Vertiges² : Fréquent. Céphalée² : Fréquent. Paresthésies² : Peu fréquent. Affections oculaires. Glaucome¹ : Peu fréquent. Affections cardiaques. Cardiopathie ischémique²: Fréquent. Fibrillation auriculaire²: Peu fréquent. Tachycardie²: Peu fréquent. Palpitations² : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal³ : Peu fréquent. Epistaxis² : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales. Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires²: Fréquent. Gastro-entérite²: Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. Douleur de la peau et du tissu sous-cutané. Prurit/éruption cutanée²: Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités²: Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires. Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Fièvre¹ : Fréquent. Effet indésirable observé avec UtiBreezhaler et au moins l'un des composants individuels. ² Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec UtiBreezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets Indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. Description spécifique des effets indésirables. La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. 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. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> BE160243994-19/02/2016



LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2015-2016 À L'HONNEUR

Ce numéro de juin inaugure une nouvelle rubrique, celle des résumés de recherche clinique ou MRC. Pour de nombreux étudiants, le mémoire de recherche clinique représente une étape importante de l'accomplissement des études de médecine et le résultat d'un travail de recherche original et de longue haleine.

Le Louvain Médical publie dans cette édition les résumés des neufs meilleurs travaux de recherche sélectionnés. Ces travaux concernent des horizons divers. Ils ont été retenus pour leur qualité, pertinence et rigueur.

Même si ces travaux sont l'accomplissement des étudiants, ils n'ont pu se concrétiser que moyennant l'implication majeure des promoteurs, lecteurs, membres du jury qui, ensemble, doivent être salués pour leur soutien, encouragement et qualité d'encadrement au cours des trois années nécessaires pour réaliser le mémoire.

Cette initiative du Louvain Médical devrait encourager davantage d'étudiants et leurs promoteurs à soumettre pour publication leurs travaux originaux dans notre revue.

Professeur Cédric Hermans, rédacteur en chef de Louvain Médical

Professeur Dominique Maiter, Président de la Commission des mémoires de recherche clinique

Membres de la commission MRC 2015-2016 : la commission des MRC est composée des Drs

M Baeck	C Hubinont	Ph Rombaux
Ch Beauloye	Y Humblet	E Schröder
I Borbath	A Ivanoiu	F Smets
A Boschi	F Jamar	Y Sznajer
E Constant	A Jeanjean	Ch Vermynen
P Cornette	A Kartheuser	
O Cornu	B Lauwerys	
I De Brauwer	D Maiter (président)	
M De Kock	R Menten	
Ph De Timary	MC Nassogne	
MM Dolmans	H. Nielens	
D Gruson	Ch Pilette	
Ph Hantson	C Pirard	
C Hermans	A Poncelet	

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

Facultés de médecine: Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux: European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

Évaluation du risque de saignement de varices œsophagiennes chez des enfants atteints de cirrhose décompensée et en attente d'une greffe de foie

Nicolas Bonnet¹, Françoise Smets¹ MD, PhD, François Veyckemans² MD, PhD, Thibault Helleputte³ PhD, Stéphane Eeckhoudt⁴ MD, PhD, Cédric Hermans⁵ MD, PhD, Etienne Sokal¹ MD, PhD, Xavier Stephenne¹ MD, PhD

Promoteur : Pr. Xavier Stephenne



INTRODUCTION

Les enfants atteints de cirrhose décompensée et en attente d'une greffe de foie sont susceptibles de développer une hémorragie digestive haute à partir de leurs varices œsophagiennes. En raison de la morbidité associée à cette complication, être en mesure de sélectionner les patients à risque élevé de saignement pour une ligature endoscopique prophylactique semble être un enjeu de taille. La présence de varices œsophagiennes de grade 2 et 3 ainsi que la visualisation de signes rouges sur les varices sont des facteurs de risque de saignement bien établis dans la littérature. L'implication de l'hémostase reste cependant controversée à l'heure actuelle en raison de l'état rebalancé de la coagulation au cours de la cirrhose. Une investigation complète de l'hémostase semble dès lors indispensable afin d'exclure son implication dans le risque de saignement de ces varices. In fine, un modèle prospectif du risque de saignement de varices œsophagiennes capable de standardiser leur prise en charge prophylactique serait envisageable.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une étude prospective et observationnelle s'intéressant aux enfants atteints d'hypertension portale dans le cadre d'une cirrhose décompensée a été développée. Chaque patient a bénéficié d'une analyse de l'hypertension portale au moyen d'un bilan échographique et endoscopique ainsi que d'une étude complète de l'hémostase. Ce bilan de l'hémostase comprenait non seulement la réalisation de tests conventionnels de laboratoire mais intégrait aussi des analyses dynamiques de l'hémostase telles que la thromboélastométrie (analyse ROTEM®) et l'analyse de la fonction plaquettaire (Multiplate®). L'événement clinique à surveiller était la survenue d'un épisode d'hémorragie digestive haute sous la forme d'hématémèse ou de méléna. Le but de l'étude résidait en la comparaison des enfants qui ont présenté une hémorragie digestive haute par rapport à ceux qui n'ont pas saigné afin de déceler quels sont les paramètres à l'origine d'un risque accru de saignement de varices œsophagiennes. Des analyses statistiques univariées ont été réalisées à partir de tests statistiques non-paramétriques. Enfin, un modèle prédictif du risque de saignement de varices

œsophagiennes développé précédemment (basé sur la présence de varices de grade 2 et 3, la présence de signes rouges à l'endoscopie et un taux de fibrinogène < 150 mg/dl) a été appliqué sur notre cohorte prospective.

RÉSULTATS

20 enfants atteints de cirrhose décompensée et nécessitant une greffe hépatique ont été inclus. 6 patients ont présenté une hémorragie digestive haute lors de la période précédant la transplantation. Le temps d'attente avant la transplantation, les varices œsophagiennes de grade 2 et 3, la visualisation de signes rouges, le taux de facteur V (49% vs 70%), l'INR (1.8 vs. 1.5) et la numération plaquettaire (104 10e3/ μ l vs 219 10e3/ μ l) ne sont pas revenus statistiquement différents entre les deux groupes. En revanche, une différence significative a été notée pour le taux de fibrinogène (109 mg/dl vs 257 mg/dl, $p < 0.05$), l'agrégation plaquettaire dépendante de l'ADP (103 AU/min versus 368 AU/min, $p < 0.05$), l'agrégation plaquettaire dépendante de la thrombine (265 AU/min vs 558 AU/min, $p < 0.05$) et le CT (Clotting Time) de l'analyse EXTEM (64 sec vs 52 sec, $p < 0.05$). Le modèle prédictif du risque de saignement a également été testé sur notre cohorte prospective et la performance prédictive de celui-ci était de 85.18% (sensibilité : 90.5%, spécificité : 66.7%, VPP : 90.5%, VNP 66.7%).

CONCLUSION

Notre étude démontre l'implication de l'hémostase dans le risque de saignement de varices œsophagiennes. Un taux bas de fibrinogène (< 150 mg/dl) semble être un facteur de risque à l'origine d'une tendance hémorragique chez les enfants atteints de cirrhose décompensée. Son implication laisse suggérer le bénéfice potentiel d'un traitement prophylactique à base de concentrés de fibrinogène chez les sujets ayant un risque significatif et présentant un taux bas de fibrinogène. L'analyse Multiplate devrait également nous aider dans le futur afin de déterminer le risque de saignement de varices œsophagiennes chez les enfants atteints d'une cirrhose décompensée et pourrait même être intégrée au sein de notre modèle prédictif.

Esophageal variceal bleeding risk assessment in children with decompensated cirrhosis waitlisted for liver transplantation

BACKGROUND

Cirrhotic children who are waitlisted for liver transplantation are prone to bleeding from ruptured esophageal varices, with Grade 2-3 varices and red signs as known risk factors. The involvement of hemostasis remains controversial due to the rebalanced coagulation during cirrhosis.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective observational study involving children with portal hypertension and decompensated cirrhosis. Portal hypertension was assessed by ultrasound and endoscopy, whereas hemostasis was evaluated using dynamic parameters of thromboelastometry (ROTEM®) and platelet function analysis (Multiplate®), in addition to conventional laboratory tests. The clinical endpoint was the occurrence of upper gastrointestinal bleeding. The above-mentioned parameters were compared between children with and without bleeding using univariate statistical methods. Furthermore, an earlier developed predictive model for estimating the risk of variceal bleeding, comprising Grade 2-3 varices, red spots on upper endoscopy, and fibrinogen levels <150mg/dL, was applied to our prospective cohort.

RESULTS

In total, 20 children were included in the study, of which 18 exhibited biliary atresia, with a median age of 9 months

(range:4-129). Six of them were classified in the bleeding group since they had upper gastrointestinal bleeding during the pre-transplant period. No statistically significant difference was noted between the two groups regarding waiting time prior to transplantation, presence and severity of esophageal varices, Factor V levels (49% vs. 70%), INR (1.8 vs. 1.5), and platelet counts (104 10e3/μL vs. 219 10e3/μL). However, significant differences were observed with respect to fibrinogen levels (109mg/dL vs. 257mg/dL, $p<0.05$), platelet adenosine diphosphate (ADP)-dependent platelet aggregation (103 AU/min vs. 368AU/min, $p<0.05$), thrombin-dependent platelet aggregation (265 AU/min vs. 558 AU/min, $p<0.05$), and clotting time (64 sec vs. 52 sec, $p<0.05$) in EXTEM analysis. The predictive model of bleeding risk was tested in our prospective cohort, yielding a predictive performance (accuracy) of 85.18% (sensitivity 90.5%, specificity 66.7%, negative predictive value [NPV] 90.5%, and positive predictive value [PPV] 66.7%).

CONCLUSION

Our study demonstrated that hemostasis is involved in the risk of bleeding from esophageal varices. Low fibrinogen levels were identified as a risk factor for bleeding in children with decompensated cirrhosis, thus suggesting the potential benefit of prophylactic fibrinogen administration in high-risk cases. In the future, the Multiplate® analysis should aid practitioners determining the risk of esophageal variceal bleeding in children with decompensated cirrhosis, and it may possibly be integrated in our predictive model.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gastroentérologie et Hépatologie Pédiatrique, Bruxelles, Belgique.
- ² Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Anesthésiologie, Bruxelles, Belgique.
- ³ DNAnalytics, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- ⁴ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Biologie Hématologique, Bruxelles, Belgique.
- ⁵ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Bruxelles, Belgique.

Analyse phénotypique des lymphocytes NK : un marqueur de risque de Syndrome Lymphoprolifératif Post-Transplantation chez les enfants greffés du foie

Ugo Bréda¹, Xavier Stephenne¹, Pascale Saussoy², Etienne Sokal¹, Françoise Smets¹

Promoteur : Pr Françoise Smets



BUT DE L'ÉTUDE

Le Syndrome Lymphoprolifératif Post-Transplantation (PTLD) est une complication potentiellement sévère chez les enfants greffés du foie, généralement associée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Le monitoring par PCR de la charge virale en EBV est actuellement la méthode la plus aisée afin de détecter les enfants à risque de PTLD. Cependant, la spécificité d'une charge virale élevée reste limitée. Un nombre croissant de publications ont mis en évidence le rôle des lymphocytes Natural Killer (NK) dans le contrôle de la primo-infection à EBV. Une modification du nombre et de la fonction des cellules NK a également été décrite chez les enfants atteints de PTLD ayant bénéficié d'une transplantation thoracique.

MÉTHODES

Entre août 2013 et juillet 2015, nous avons prospectivement analysé les taux de lymphocytes NK totaux et de leurs sous-populations par cytométrie de flux chez 29 enfants greffés du foie. Dans cette population, nous avons également mesuré l'expression de 3 récepteurs membranaires : NKG2D, NKp46 et PD-1.

RÉSULTATS

Cinq patients (17.2%) ont développé un PTLD au cours de la première année post-greffe (médiane : 84 jours, range : 83-109 jours). Chez ces enfants, durant le premier trimestre post-greffe, nous avons identifié une augmentation de la proportion des lymphocytes NK totaux (CD3-CD56 \pm , 13.52% vs. 9.05%, $p = 0.0011$) et des NK CD3-CD56dimCD16+ (63.08% vs. 43.18%, $p = 0.0011$) ainsi qu'une diminution de la proportion des NK CD3-CD56bright (5.26% vs 10.42%, $p = 0.0033$). Dans ce contexte, un test associant un taux de NK CD3-CD56 $\pm \geq 12.5\%$ et un taux de NK CD3-CD56dimCD16+ $\geq 63\%$ offrait des valeurs prédictives positives et négatives de 100% afin de détecter les enfants à risque de PTLD. Une corrélation entre les taux de lymphocytes NK et la charge virale en EBV (négative, basse, élevée ou PTLD) a également été observée, bien que ces résultats ne soient pas significatifs ($p = 0.05-0.089$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'expression des récepteurs membranaires entre les patients atteints ou non de PTLD.

CONCLUSION

L'analyse phénotypique des lymphocytes NK par cytométrie de flux pourrait être un outil efficace et facilement intégrable en routine clinique pour suivre les enfants greffés du foie dans le but d'identifier rapidement les patients à risque de PTLD.

NK cell phenotype as a risk marker of post-transplant lymphoproliferative disease in liver-transplanted children

OBJECTIVES AND STUDY

Post-transplantation lymphoproliferative disease (PTLD) is a serious complication in liver-transplanted children, most often related to Epstein-Barr virus (EBV) infection. The monitoring of EBV viral load using PCR is the easiest method to identify children at risk of PTLD. Yet a high viral load has a low specificity following pediatric liver transplantation. The role of NK cells in the control of EBV primary infection is increasingly recognized, and a modification of both their phenotype and function was demonstrated in thoracic transplanted children developing PTLD.

METHODS

Between August 2013 and July 2015, we prospectively analyzed the rate of total NK cells and the proportion of their subpopulations using flow cytometry in 29 liver-transplanted children. In this population, we also measured the expression of three membrane receptors of NK cells: NKG2D, NKp46, and PD-1.

RESULTS

Five patients (17.2%) developed PTLD within 1 year post-transplantation (median: 84 days, range: 83-109 days). In these children, in the first trimester following the transplant, we detected an increased proportion of total NK cells (CD3-CD56 \pm , 13.52% vs. 9.05%, $p=0.0011$), CD3-CD56dimCD16+

cells (63.08% vs. 43.18%, $p=0.0011$), and a reduced proportion of CD3-CD56bright cells (5.26% vs. 10.42%, $p=0.0033$). In this context, a test based on a CD3-CD56 \pm cell rate $\geq 12.5\%$ and CD3-CD56dimCD16+ cell rate $\geq 63\%$ would offer a positive and negative predictive value of 100%, respectively, to detect children at risk of PTLD. These increased or decreased NK cell proportions were also observed in correlation with the EBV load (negative, low, high, or PTLD), yet without statistical significance ($p=0.05-0.089$). We found no differences in NK membrane receptor expressions between patients with or without PTLD.

CONCLUSION

The phenotypic analysis of NK cells using flow cytometry could be an easy and useful tool to monitor pediatric liver transplant recipients enabling us to quickly identify children at risk of PTLD.

AFFILIATIONS

¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Pédiatrie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

² IREC (Institut de Recherche expérimentale), Université catholique de Louvain, Département de Biologie clinique, B-1200 Bruxelles

Préservation de la fertilité chez les patientes cancéreuses : création d'un ovaire artificiel. Allogreffe de follicules murins à des souris immunodéprimées

Jessica de Jesus Azevedo¹, MC Chiti, MM Dolmans, R Orellana, M Soares, F Paulini, J Donnez, CA Amorim²

Promotrice : Pr. Marie-Madeleine Dolmans

FR

Un grand nombre de jeunes femmes atteintes d'une pathologie maligne peuvent être guéries par des traitements anti-cancéreux tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et la greffe de moelle. Cependant ces traitements sont susceptibles de causer une infertilité (Larsen et al., 2003). Afin de pouvoir préserver la fertilité des patientes qui vont bénéficier d'un traitement anti-cancéreux, plusieurs techniques ont été mises au point. La cryopréservation de tissu ovarien est la seule technique envisageable pour la préservation de la fertilité des patientes prépubères et des patientes pour lesquelles le traitement anti-cancéreux doit être débuté dans l'immédiat. Le tissu ovarien peut être greffé ultérieurement à la patiente, lorsque celle-ci est guérie et qu'elle présente un désir de grossesse. Cependant, cette technique ne peut pas être appliquée lorsque la patiente a été atteinte d'une pathologie cancéreuse pour laquelle il y a un risque important de réimplantation de cellules malignes lors de la greffe du tissu ovarien (Dolmans et al., 2013). Afin d'éviter ce risque, l'équipe du laboratoire de recherche de gynécologie met au point un nouveau concept. Les follicules ovariens sont isolés de leur milieu environnant (par conséquent également des cellules malignes) et greffés dans une matrice créant ainsi un ovaire artificiel. L'ovaire artificiel peut être greffé chez la patiente, restaurant ainsi sa fertilité, sans risque.

Ce mémoire a pour objectif la participation à une étape de la création de l'ovaire artificiel.

La première étape pour l'ovaire artificiel était le développement d'une matrice 3-D afin de greffer les follicules isolés. Pour cela, différents polymères ont été testés. La fibrine a montré les meilleurs résultats en termes de taux de récupération des follicules après greffe, et vascularisation et dégradation de la matrice (Luyckx et al. 2014). Cependant, certaines données expérimentales restent à ce jour encore sans réponse, comme

par exemple le meilleur taux de récupération après greffe des follicules secondaires par rapport aux follicules primordiaux-primaires.

L'étude décrite dans ce mémoire fut réalisée dans le but de confirmer ces résultats et d'investiguer la raison pour laquelle les follicules secondaires semblent plus résistants que les follicules primordiaux-primaires. A cette fin, des ovaires de souris NMRI ont été utilisés pour isoler des follicules préantraux. Les follicules primordiaux-primaires furent séparés des follicules secondaires formant ainsi deux groupes de follicules qui furent greffés de part et d'autre de la paroi abdominale des souris immunodéprimées (SCID) par l'intermédiaire d'une matrice de fibrine (F12,5/T1). La greffe fut maintenue pendant 2 jours chez 5 souris et pendant 7 jours chez 6 souris. La densité folliculaire après récupération des greffons après 2 jours de greffe était de 16% dans le groupe des follicules primordiaux primaires et de 40% dans le groupe des follicules secondaires. La densité folliculaire après 7 jours de greffe était de 6% dans le groupe des follicules primordiaux-primaires et de 28% dans le groupe des follicules secondaires. Un nombre plus important de follicules secondaires par rapport aux follicules primordiaux-primaires a donc été retrouvé après les 2 périodes de greffe (23%, valeur $p < 0,001$). Les follicules présents au sein des deux groupes avant la greffe avaient une bonne viabilité. Selon les résultats obtenus par la méthode TUNEL, il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'apoptose folliculaire après la greffe. Une analyse par l'immunomarquage Ki67 a démontré que les follicules greffés sont capables de croître. Un nombre plus important de néovaisseaux a été mis en évidence par immunomarquage CD34 dans le groupe des follicules secondaires après 7 jours de greffe. La discussion de ces résultats et les perspectives futures sont également décrits dans ce mémoire.

Fertility preservation in cancer patients: the artificial ovary. Allografting of murine follicles in immunocompromised mice

Thousands of women suffering from malignant diseases can now be treated by chemotherapy, radiotherapy or bone marrow transplantation, but these treatments are known to impair fertility (Larsen et al., 2003). Different techniques can, however, be used to preserve fertility in these women. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue is the only strategy that can be applied in prepubertal patients and women who need to start their cancer treatment immediately. Despite increasingly successful results, this technique cannot be implemented if the patient was affected by a disease that carries a high risk of transferring malignant cells while grafting the ovarian tissue (Dolmans et al., 2013). To avoid this risk, the Gynecology Research Unit is working on a new concept to restore fertility in cancer patients, involving isolation of ovarian follicles from their environment and hence from malignant cells, and grafting inside a matrix – essentially an 'artificial ovary'.

The first step in creating an artificial ovary is development of a 3D matrix to graft isolated preantral follicles. To this end, different polymers have been tested, with fibrin yielding the best results so far in terms of follicle recovery rate, and matrix vascularization and degradation. However, some puzzling findings need to be addressed, such as the lower recovery rate of primordial-primary follicles compared to secondary follicles (Luyckx et al., 2014; Vanacker et al., 2014).

The goal of this study was to confirm these results and investigate why secondary follicles appear to be more resistant than primordial-primary follicles. Ovaries from NMRI mice were therefore used for isolation of preantral follicles. Primordial-primary follicles were separated from secondary follicles, forming two follicle groups, and then grafted to each side of the abdominal wall of SCID mice inside a fibrin matrix (F12.5/T1). The grafts were left in place for 2 days in 5 mice and 7 days in 6 mice. The follicle recovery rate was 16% in the primordial-primary group and 40% in the secondary group after 2 days of grafting, and 6% in the primordial-primary group and 28% in the secondary group after 7 days of grafting, confirming previous studies. Indeed, we found a higher recovery rate of secondary follicles than primordial-primary follicles after both periods of grafting (23%, p value <0.001), despite follicles from each group showing good viability prior to grafting. Follicle apoptosis after grafting was analyzed by TUNEL, which revealed no difference between the two groups. Follicle growth was assessed using the immunomarker Ki67, which indicated that grafted follicles from both groups were able to grow. Larger numbers of new vessels were identified by CD34 immunostaining in the secondary group after 7 days of grafting. These results are discussed and future prospects described in this dissertation.

AFFILIATIONS

- ¹ Larsen EC, Muller J, Schmieglow K, Rechnitzer C, Andersen AN. "Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer." *J Clin Endocrinol Metab* 2003: 5307-5314.
- ² Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Yding Andersen C and Greve T. "Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue." *Fertil Steril* 2013: 1514-1522.
- ³ Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, Legat C, Fortuno Moya C, Donnez J, Amorim CA. "A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold." *Fertil Steril* 2014: 1140-1156.
- ⁴ Vanacker J, Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Amorim CA. "First transplantation of isolated murine follicles in alginate." *Regen Med* 2014: 609-619.

Impact des critères des recommandations internationales sur la survie postopératoire des patients atteints d'une insuffisance mitrale dégénérative sévère isolée

Anna Dietz, Siham Lazam, Patrick Montant, Fabien Chenot, Jamila Boulif, Christophe de Meester, David Vancaeynest, Anne-Catherine Pouleur, Bernhard Gerber, Agnès Pasquet, Jean-Louis Vanoverschelde

Promoteur : Pr. Jean-Louis Vanoverschelde



INTRODUCTION

L'insuffisance mitrale dégénérative sévère (IM) est une maladie progressive qui affecte le pronostic à long terme. La plastie mitrale (PM) est le seul traitement efficace qui améliore les symptômes et restaure une espérance de vie normale. Dans la prise en charge thérapeutique des patients, le timing optimal dans la décision d'une PM reste controversée. Le but de l'étude est d'évaluer l'impact des critères des recommandations internationales, à savoir les symptômes (NYHA), la fibrillation auriculaire (FA), la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la dilatation de l'oreillette gauche (OG) ou encore l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), sur la survie postopératoire des patients ayant bénéficié d'une PM.

MÉTHODES

A partir du registre prospectif des maladies valvulaires des Cliniques universitaires Saint-Luc, 578 patients (âge moyen 64 ± 12 ans) chez qui une IM a été diagnostiquée par échographie transthoracique, ont bénéficié d'une PM entre janvier 1990 et décembre 2010. Ils ont été suivis prospectivement par contact téléphonique.

RÉSULTATS

Le temps de suivi moyen est de $7,2 \pm 4,2$ ans. La survie globale est significativement diminuée en comparaison avec la population belge de même âge et de même sexe (73% vs 84% à 10 ans ; $p < 0,001$). L'analyse multivariée de Cox montre que l'âge ($p < 0,001$), la présence de symptômes (NYHA classe III-IV ; $p = 0,001$), d'une FA ($p = 0,043$), ainsi que d'une dilatation de l'OG ($p = 0,001$), sont associés au pronostic postopératoire. La FEVG et l'HTAP sont quant à eux uniquement significatifs en univariée. De plus, les patients ayant bénéficié d'une PM avant l'apparition des critères des recommandations internationales ont une survie identique à celle de la population Belge.

CONCLUSION

Nous montrons que les patients opérés en présence d'un des critères des recommandations internationales ont une espérance de vie diminuée. En revanche, les patients asymptomatiques opérés avant l'apparition d'un de ces critères, ont quant à eux une espérance de vie normale. Nos données suggèrent donc que PM devrait être envisagée dès le début de la maladie, et ce avant l'apparition de toute complication liée à l'IM.

Impact of international guideline criteria on postoperative survival of patients with isolated severe degenerative mitral regurgitation

BACKGROUND

Severe degenerative mitral regurgitation (MR) is a progressive disease that impairs long-term prognosis. Mitral valve repair (MVR) is the only effective treatment improving symptoms and restoring normal life expectancy. The optimal timing for surgery remains controversial in the therapeutic management of patients. Our study aimed to assess the impact of international guideline criteria for surgery, including symptoms (NYHA class), atrial fibrillation (AF), left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial dilatation (LA dilatation), and pulmonary arterial hypertension (PAH), on postoperative survival of patients who underwent MVR.

METHODS

Based on the prospective registry of valvular diseases at the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, a cohort of 578 patients (mean age 64 ± 12 years) with MR on transthoracic echocardiography underwent MVR between January 1990 and December 2010. They were prospectively followed up by phone.

RESULTS

Mean follow-up duration was 7.2 ± 4.2 years. Overall survival was significantly reduced as compared to the age- and sex-matched Belgian population (73% vs. 84% at 10 years, $p<0.001$). Cox multivariate analysis showed that age ($p<0.001$), NYHA III-IV-symptoms ($p=0.001$), AF ($p=0.043$), as well as LA dilation ($p=0.001$) correlated with postoperative prognosis. LVEF and PAH were also significant in univariate analysis, yet not multivariate analysis. Moreover, the survival of patients who underwent MVR before the occurrence of guideline criteria was similar to that of the Belgian population.

CONCLUSION

We demonstrated that MVR conducted in patients meeting the international guideline criteria was associated with reduced life expectancy. On the other hand, life expectancy was restored in asymptomatic patients who underwent MVR while displaying none of these criteria. Thus, our results suggest that MVR should be considered early in the disease course, prior to the

AFFILIATIONS

- Cliniques universitaires Saint- Luc UCL, Service de Cardiologie, Département des pathologies cardiovasculaires, Avenue Hippocrate 10 / 2806, B-1200, Woluwe Saint-Lambert, Belgique
- Université catholique de Louvain, Pôle de Recherche Cardiovasculaire (CARD), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Bruxelles, Belgique

Suivi à court et à long terme après chirurgie de remplacement valvulaire aortique par une prothèse mécanique

Laurent Guillaume, Benoit Bihin, Philippe Eucher, Yves Louagie, Erwin Schröder, Michel Buche

Promoteur : Pr. Erwin Schröder

Co-Promoteurs : Pr. Michel Buche

FR

OBJECTIFS

Le but de cette étude est d'analyser le pronostic vital à court et à long terme des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique (RVAo) par une prothèse mécanique. Dans un but de contrôle de qualité, nous comparerons l'incidence des événements observés à celles prédites par des scores validés pour la mortalité et les autres complications à court et à long terme. Les trois scores validés pour le suivi hospitalier seront testés pour la prédiction de la mortalité à 1 an.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une série consécutive de 690 patients (63 ans d'âge moyen) ayant bénéficié d'un RVAo par une prothèse mécanique de janvier 1998 à décembre 2012. L'implantation a été associée à un pontage coronarien chez 214 patients (31,0 %), à une intervention selon BENTALL chez 80 patients (11,6 %), à un geste (tube/une plastie) sur l'aorte thoracique chez 14 patients (2,0 %), à une myomectomie septale chez 23 patients (3,3 %), à une endartériectomie carotidienne chez 15 patients (2,2 %), à une intervention selon MAZE chez 9 patients (1,3 %) et à une fermeture d'un foramen ovale perméable chez 10 patients (1,4%). Le devenir à court et à long terme fut analysé rétrospectivement et comparé à des scores prédictifs (l'EuroSCORE logistique (I), l'EuroSCORE 2010 (II) et le STS score (STS)).

RÉSULTATS

La mortalité opératoire observée était de 4,3% versus 6,42% et 3,61% prédites par l'EuroSCORE I et II respectivement. Les complications post-opératoires sont : un infarctus du myocarde chez 17 patients (2,5%), un AVC chez 12 patients (1,7%), une dialyse chez 25 patients (3,6%), une implantation d'un pacemaker chez 37 patients (5,4%) et de la fibrillation auriculaire chez 279 patients (40,4%). Les complications à long terme sur une durée de 3,4 années de suivi moyen, sont : 39 événements hémorragiques (5,7%), 24 AVC (3,5%), 8 reprises de plaie sternale (1,2%), 6 réinterventions (0,9%), 4 dysfonctions valvulaires (0,6%), 2 endocardites bactériennes (0,3%) et 2 embolies périphériques (0,3%). Les taux de complications procédurales correspondent aux valeurs prédites par le STS, sauf pour la ventilation prolongée (4,1% observés vs 10,92% prédits) et les réopérations (4,2% observés vs 7,41% prédits). Les taux globaux de survie, estimés par la méthode de KAPLAN-MEIER, à 5 et 10 ans étaient respectivement de 84% et 60%. Pour la prédiction de la mortalité à 1 an, l'EuroSCORE I offre la meilleure courbe ROC avec une AUC à 0,77.

CONCLUSION

Le taux de mortalité observé est similaire aux valeurs prédites par l'EuroSCORE I et l'EuroSCORE II. Les taux de complications procédurales correspondent aux valeurs prédites par le STS, sauf pour la ventilation prolongée et les réopérations où nous avons observé des taux nettement inférieurs dans notre série

Short- and long-term follow-up after aortic valve replacement with mechanical prosthesis

OBJECTIVES

This study aimed to analyze the short- and long-term prognosis of patients subjected to aortic valve replacement using a mechanical prosthesis. For quality control purposes, we compared the incidence of observed events to the incidence of events predicted by validated scores for mortality and other short- and long-term complications. Furthermore, the predictive performance of these validated scores regarding 1-year mortality was assessed.

MATERIAL AND METHODS

The study was based on a consecutive series of 690 patients (mean age 63 years) who underwent aortic valve replacement with mechanical prosthesis from January 1998 to December 2012. The implantation was associated with coronary artery bypass in 214 patients (31.0%), BENTALL procedure in 80 (11.6%), intervention on the thoracic aorta (tube/plasty) in 14 (2.0%), septal myomectomy in 23 (3.3%), carotid endarterectomy in 15 (2.2%), MAZE procedure in 9 (1.3%), and patent foramen ovale closure in 10 (1.4%). Short- and long-term outcomes were retrospectively analyzed and compared with predictive scores like the logistic EuroSCORE (I), 2010 EuroSCORE (II), and STS score (STS).

RESULTS

The observed operative mortality was 4.3% as compared to predicted mortality rates of 6.42% and 3.61% using the EuroSCORE I and II, respectively. Postoperative complications were the following: myocardial infarction in 17 patients (2.5%), stroke in 12 (1.7%), dialysis in 25 (3.6%), pacemaker implantation in 37 (5.4%), and atrial fibrillation in 279 (40.4%). Long-term complications over a mean follow-up duration of 3.4 years comprised 39 bleeding events (5.7%), 24 strokes (3.5%), 8 reoperations for sternal wound infection (1.2%), 6 reinterventions (0.9%), 4 valvular dysfunctions (0.6%), 2 bacterial endocarditis (0.3%), and 2 peripheral embolisms (0.3%). The observed procedural complication rates were in line with the rates predicted by the STS score, except for prolonged ventilation (observed: 4.1%; predicted: 10.92%) and reoperation (observed: 4.2%; predicted: 7.41%). Using the Kaplan-Meier method, the estimated 5- and 10-year overall survival rates were 84% and 60%, respectively. Regarding 1-year mortality prediction, the EuroSCORE I offered the best ROC curve, with an AUC of 0.77.

CONCLUSION

The observed mortality rate was similar to the values predicted by the EuroSCOREs I and II. Procedural complication rates were in accordance with the rates predicted by the STS score, except for prolonged ventilation and reoperation where much lower event rates were observed in our series.

AFFILIATIONS

Service de cardiologie et chirurgie cardiovasculaire, CHU UCL Namur

Tuberculose et déplacement forcé – Etude épidémiologique d'un programme de suivi de contacts mis en place au sein de la population syrienne réfugiée en Jordanie

Edouard Hosten¹, Mandana Mehta², Khaled Abu Rumman³, Dimitri Van der Linden¹

Promoteur : Pr Dimitri Van der Linden



INTRODUCTION

Alors que les migrations forcées induisent une augmentation du risque de transmission de la tuberculose (TB), cette étude propose d'étudier les résultats d'un programme de suivi de contacts mis en place par le National Tuberculosis Program (NTP) jordanien au sein de la population réfugiée syrienne.

OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude sont de déterminer 1. Les prévalences de tuberculose active et latente au sein de la population de contacts 2. L'existence de facteurs de risque d'infection au sein de cette même population. 3. Si le programme mis en place atteint les critères de performance définis par différentes guidelines internationales

MÉTHODE

Cette analyse transversale inclut tous les réfugiés syriens pris en charge pour une tuberculose pulmonaire par le NTP jordanien de janvier 2011 à mai 2014 (N=76) ainsi que leurs contacts ayant subi un screening médical (N=481). 24 variables ont été récoltées dans leurs dossiers médicaux et enregistrées en vue de mener une analyse statistique descriptive, uni- et multivariée.

RÉSULTATS

Au sein des contacts ayant subi un test Mantoux, la prévalence de tuberculose latente s'élève à 24,1% toutes catégories d'âge confondues et à 26,2% chez les moins de 5 ans. La prévalence de tuberculose active s'élève à 2,1% dans l'ensemble des contacts et à 5,3% chez les contacts de moins de cinq ans. Le risque d'infection est significativement plus élevée chez les contacts de patients dont le diagnostic de tuberculose a été bactériologiquement confirmé (OR: 6,33) ainsi que lorsque d'autres antécédents de tuberculose dans la famille ont été enregistrés (OR: 4,94). Le fait d'avoir sa tante, mère ou grand-mère atteinte est également un facteur risque chez les enfants de moins de quinze ans (OR : 2,83). Le programme mis en place atteint 3 des 4 objectifs d'efficacité définis par les recommandations internationales.

CONCLUSIONS

Nos résultats indiquent qu'un programme de suivi de contacts peut être implanté avec succès au sein d'une population réfugiée et satisfaire aux critères de performance internationaux. Nos résultats confirment l'importance d'évaluer en priorité les enfants et les contacts de patients présentant une tuberculose bactériologiquement confirmée. Compte tenu des spécificités liées à l'épidémiologie de la tuberculose au sein de la population étudiée et au développement des infrastructures sanitaires en Jordanie, il conviendrait d'évaluer l'efficacité de tels programmes dans des contextes disposant de ressources financières et humaines plus limitées.

Tuberculosis in displaced populations: an epidemiological study on a contact-tracing program implemented among Syrian refugees in Jordan

BACKGROUND

While forced displacement is associated with an increased risk of tuberculosis (TB) transmission, this study sought to assess the results of a contact-tracing (CT) program implemented by the Jordan National Tuberculosis Program (NTP) among Syrian refugees in Jordan.

OBJECTIVES

The objectives of this study were to determine: 1. the prevalence of active and latent tuberculosis infection (LTBI) in the contact population; 2. the presence of specific risk factors for LTBI in this population; 3. the ability of this CT program to meet the performance criteria defined by several international guidelines.

METHODS

This cross-sectional study included all Syrian refugees diagnosed with pulmonary TB and registered in the Jordan NTP between January 2011 and May 2014 (N=76), as well as their close contacts who underwent medical screening (N=481). In total, 24 variables were extracted from their medical files and recorded for uni- and multivariate descriptive analysis.

RESULTS

Among the contact population, the overall prevalence of LTBI was 24.1% and it reached 26.2% in children aged <5 years. The overall prevalence of active TB was 2.1%, and active TB was twice more frequent in children aged <5 years (5.3%) than in adults (2.5%). The infection risk was significantly higher in contacts of patients whose TB diagnosis was bacteriologically confirmed (OR: 6.33) as well as in the event of previous TB history in the family (OR: 4.94). Having a TB-infected female caregiver also represented a significant risk factor in children aged <15 years (OR: 2.83). The implemented program achieved three of the four efficiency objectives defined by international guidelines.

DISCUSSION

Our results showed that CT programs can be successfully implemented in refugee populations and meet international performance criteria. In line with priorities set by WHO, our findings stress the relevance of screening children and contacts of bacteriologically confirmed cases. Given the specific TB epidemiology among the Syrian refugee population, in addition to the good Jordan NTP infrastructure, the effectiveness of such programs should be further investigated in settings with more limited human and financial resources.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain (UCL), Cliniques universitaires Saint-Luc, Pédiatrie générale, B-1200 Buxelles;
- ² Fill that Gap
- ³ National Tuberculosis Program of Jordan

Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale manuelle pour polypose adénomateuse familiale et rectocolite ulcéro-hémorragique : pertinence de la mucosectomie endo-anale et résultats fonctionnels au long cours

Raphaël Lattenist (1), Daniel Léonard (1), Radu Bachmann (1), Christophe Remue (1), Nora Abbes Orabi (1), Anne Jouret-Mourin (2), Olivier Dewit (3), Pierre Hoang (3), Hubert Piessevaux (3), Eleonora Farinella (1), Alex Kartheuser (1)

Promoteurs : Pr Alex Kartheuser et Daniel Léonard



INTRODUCTION

La coloproctectomie totale (CPT) suivie d'une anastomose iléo-anale (AIA) sur réservoir iléal est actuellement le traitement de référence de la polypose adénomateuse familiale (PAF) et de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), nous préconisons toujours la réalisation d'une mucosectomie endo-anale (MEA) suivie d'une anastomose manuelle à la ligne pectinée tandis que d'autres centres privilégient une anastomose mécanique à l'agrafeuse circulaire en invoquant une supériorité de cette technique sans MEA sur les résultats fonctionnels. L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de la MEA en mettant en balance les résultats fonctionnels et le contrôle du risque néoplasique chez les patients opérés aux CUSL depuis 1986.

MÉTHODE

Les dossiers médicaux de 166 patients consécutifs ayant bénéficié d'une CPT avec AIA manuelle pour PAF (n = 57) ou RCUH (n = 109) aux CUSL ont été revus. Les données relevées comprenaient les évaluations fonctionnelles faites aux consultations de suivi, les résultats de l'analyse anatomo-pathologique de la pièce de MEA et les découvertes faites au cours de la surveillance endoscopique du réservoir iléal.

RÉSULTATS

La médiane du nombre de selles dans notre série s'élève à 5,8 par 24h (1-17) et à 1,0 par nuit (0-7). 82% de nos patients présentent une continence diurne parfaite. 57% ont une continence parfaite la nuit et 23% présentent moins d'une fuite nocturne par semaine. 76% de nos patients ont moins d'un épisode

d'impériosité par semaine et 54% n'en présentent jamais. 73% des MEA des patients opérés pour PAF montraient la présence de dysplasie ou de cancer (94% de dysplasie de bas grade (DBG), un carcinome in situ et un carcinome invasif). Chez les patients opérés pour RCUH, une seule pièce de MEA (1,3%) contenait de la DBG. Aucun de nos patients opérés pour PAF ou RCUH n'a développé de cancer dans le réservoir ou le canal anal après des surveillances médianes de 114 mois (24-331) et 60 mois (4-237) respectivement. Dans la RCUH, cette surveillance n'a pas non plus mis en évidence de dysplasie. Dans la PAF, 43% des patients ont développé de la DBG après un délai médian de 86 mois (9-283) et un patient (2,1%) a développé de la DHG 216 mois après l'AIA.

CONCLUSIONS

Malgré la réalisation systématique d'une MEA chez nos patients, nos résultats fonctionnels sont aussi satisfaisants que ceux de la littérature à l'exception de la continence nocturne. Cependant, la majorité des patients signalant une altération de celle-ci ne présentent pas plus d'un épisode de fuite par semaine. L'importante prévalence de dysplasie et la présence de deux carcinomes sur les pièces de MEA de nos patients opérés pour PAF sont des arguments majeurs en faveur de sa réalisation. Dans la RCUH, la dysplasie est beaucoup plus rare. La surveillance endoscopique ne met pas en doute l'efficacité de nos MEA à l'heure actuelle. Il convient de poursuivre cette surveillance pour détecter précocement le développement de dysplasie dans le réservoir ou l'apparition de cancer sur un ilot de muqueuse colique résiduelle.

Total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in the management of familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis : relevance of endoanal mucosectomy and long-term functional outcomes

BACKGROUND

Total proctocolectomy followed by ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) is currently the gold standard in the treatment of familial adenomatous polyposis (FAP) and ulcerative colitis (UC). At our institution, we always tend to favor endoanal mucosectomy (EAM) followed by handsewn anastomosis at the dentate line, while other centers prefer double-stapled anastomosis, considering this technique without EAM to be superior in terms of functional outcomes. This study's objective was to evaluate the relevance of EAM regarding the functional outcomes and neoplastic risk control in those patients who had been treated at our institution since 1986.

METHODS

We reviewed the medical records of 166 consecutive patients treated by IPAA for FAP (n=57) or UC (n=109) at our institution. The following parameters were specifically investigated: functional assessments at follow-up visits, pathological results of the EAM resection specimen, and findings of the ileal pouch endoscopic monitoring.

RESULTS

The median stool frequency of patients was 5.8 (IQR: 1-17) per 24h and 1.0 at nighttime (IQR: 0-7). In our series, 82% of patients had perfect daytime continence, 57% perfect nighttime continence, and 23% less than one nocturnal incontinence episode per week. Moreover, 76% of patients had less than one

urgency episode per week, and 54% did not suffer from urgency at all. In FAP patients, dysplasia or cancer was detected in 73% of EAM specimens (94% of low-grade dysplasia (LGD), one in situ carcinoma, and one invasive carcinoma). In UC patients, only one EAM specimen presented LGD. None of our patients with FAP or UC developed cancer in the ileal pouch or anal canal after a median follow-up of 114 months (24-331) and 60 months (4-237), respectively. In UC patients, endoscopic monitoring did not reveal any adenomas in the pouch. In FAP patients, 43% developed LGD after a median follow-up of 86 months (9-283), and one patient (2.1%) showed high-grade dysplasia (HGD) after 216 months of follow-up.

CONCLUSIONS

Even though we systematically perform EAM, our functional results are as satisfying as in the literature, except for nocturnal continence. However, most incontinent patients did not report more than one incontinence episode per week. The high prevalence of dysplasia as well as the presence of two carcinomas on specimens from our FAP patients are major arguments in favor of performing EAM in these patients. In UC patients, dysplasia was much less prevalent. The findings made during endoscopic monitoring do currently not discredit the efficiency of our EAM policy. However, this monitoring must be continued to detect the development of pouch dysplasia and the emergence of cancer on an islet of residual colonic mucosa.

AFFILIATIONS

- ¹ Unité de Chirurgie Colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ² Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- ³ Service d'Hépatogastro-entérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Étude rétrospective épidémiologique de la prise en charge des douleurs induites dans le service des urgences

Adrien Maseri, Charles Grégoire, Franck Verschuren (1)

Promoteur : Pr Franck Verschuren (1)

FR

La *douleur induite* est définie comme une douleur de courte durée, causée par le praticien dans des circonstances prédictibles, susceptibles d'être prévenues par l'utilisation d'une analgo-sédation appropriée. La littérature actuelle concernant sa gestion est rare. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la réalité de la douleur induite en médecine d'urgence.

MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE

Nous avons effectué une étude rétrospective des dossiers médicaux de patients concernés par les cinq procédures de douleurs induites les plus fréquentes nécessitant une procédure de sédation potentielle, dans un service d'urgence universitaire: la réduction de la fracture, la réduction de luxation, le drain d'abcès, le placement de drain thoracique et la cardioversion électrique externe (CEE). Les sutures de plaies larges et l'anesthésie locorégionale n'ont pas été considérées. Les praticiens avaient à leur disposition les protocoles locaux relatifs aux sédations. Les fréquences d'évènements entre les cinq groupes ont été comparées par un test de Chi-carré.

RÉSULTATS

Cent trente-sept dossiers consécutifs ont été retenus et analysés sur une période de trois mois (0.8 % des 17.000 admissions), correspondant à 1.5 cas de douleur induite par jour. L'âge moyen était de 47 ans. Les dossiers concernaient 48 drains d'abcès, 44 réductions de luxation, 30 réductions de fractures, 12 placements de drain thoracique et 3 CEE. 58 procédures de sédation ont été réalisées (42 %), correspondant à 100 % des CEE, 70 % des fractures, 69 % des drains thoraciques, 52 % des réductions de luxation et 4 % des abcès.

La mise en place d'une analgésie a été fort variable : parmi les 79 patients n'ayant pas reçu de sédation procédurale, 27 (34 %) ont reçu une analgésie intraveineuse, 13 (16 %) du MEOPA, 21 (26 %) une antalgie orale simple et 21 (26 %) n'ont reçu aucune médication antalgique. Seuls quatre patients (3 %) ont bénéficié de l'utilisation de morphine intraveineuse.

La probabilité que deux patients tirés au hasard reçoivent la même sédation pour une pathologie précise est de 68,2 % pour les poses de drains thoraciques, 53,7 % pour les drains d'abcès, 15,9 % pour les réductions de luxations et de 3,4 % pour les réductions de fractures. Bien que les pathologies graves semblent traitées avec plus d'attention, cette variabilité dans l'utilisation d'une médication sédative et des médicaments analgésiques questionne la qualité des soins apportés au patient et l'adéquation par rapport aux procédures de prise en charge.

Malgré cela, seules trois occurrences d'effets secondaires ont été retrouvées dans la série de patients soit 2 % des procédures.

CONCLUSION

Les pathologies sources de douleur induite constituent le réservoir principal des procédures de sédation réalisées en salle d'urgence, à une fréquence de 20 par mois. Il existe des différences significatives ($p < 0.05$) entre les cinq groupes de pathologies analysées et l'utilisation d'une sédation procédurale.

Une approche alternative aux procédures de sédation potentiellement dangereuse doit toujours être prise en considération et être l'objet de futures recherches cliniques. L'usage insuffisant de la morphine et l'usage disparate des procédures écrites requiert une amélioration des pratiques.

Retrospective epidemiological study on the management of induced pain in the emergency department

Induced pain is defined as short-lasting pain caused by the practitioner in predictable circumstances, potentially prevented by appropriate analgesia or sedation. Current literature regarding its optimal management is scarce. Our study sought to assess the reality of induced pain in emergency medicine.

MATERIAL AND METHODS

We retrospectively analyzed the medical records of patients who attended our university emergency department in order to undergo one of the five following most frequent pain-inducing procedures: fracture reduction, dislocation reduction, abscess draining, thoracic drain placement, and external electrical cardioversion (EEC). Wound sutures and locoregional anesthesia were not considered. Physicians could refer to local protocols for both the abovementioned procedures and sedation. The frequency of events occurring in the five procedure groups was compared by means of a Chi-squared test.

RESULTS

In our study, 137 consecutive medical records were analyzed over a 3-month period (0.8 % of 17,000 admissions), corresponding to 1.5 induced-pain cases per day. The mean patient age was 47 years. Records concerned 48 abscess drains, 44 dislocation reductions, 30 fracture reductions, 12 thoracic drain placements, and 3 EECs. In total, 58 intravenous procedural sedations (42 %) were performed, involving 100% of EECs, 70 % of fracture reductions, 69 % of thoracic drain placements, 52 % of dislocation reductions, and 4 % of abscess draining procedures. The use of analgesia proved highly variable. Among the 79 patients who did not receive procedural sedation, 27 (34 %) were

given intravenous analgesia, 13 (16 %) nitrous oxide and oxygen, 21 (26 %) oral analgesic medication, and 21 (26 %) no medical analgesia at all. Only four patients (3 %) were administered intravenous morphine.

The probability for two random patients to receive exactly the same procedural sedation for a given pathology was 68.2 % for thoracic drain placements, 53.7 % for abscess drains, 15.9 % for dislocation reductions, and 3.4 % for fracture reductions. Although more serious conditions were treated with supplementary care, this variability in sedative and analgesic practices challenges both the quality of care and suitability of management procedures. However, only three adverse events occurred in the study population, representing 2 % of the procedures.

CONCLUSION

Conditions associated with induced pain represent the primary reasons for procedural sedation in the emergency room, accounting for 20 sedations per month. Significant differences ($p < 0.05$) were observed between the five analyzed procedure groups, as well as in the use of sedation.

For a same condition, analgesic and sedative support may range from intravenous sedation to the absence of any medication at all. Abscess drains and dislocation reductions illustrate this analgesia/sedation variability. This observation suggests that alternative approaches for potentially dangerous procedural sedations should be considered while being subject to clinical research. Regarding the insufficient use of morphine and heterogeneous implementation of local written procedures, practice improvements appear mandatory.

AFFILIATIONS

¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service des Urgences, département de médecine aiguë, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Hydrocéphalie chez les enfants de moins de cinq ans : du diagnostic au suivi à court, moyen et long terme : une étude rétrospective de 142 enfants.

Océane Perdaens, Guus Koerts, Marie-Cécile Nassogne

Promoteur : Pr. Marie-Cécile Nassogne



CONTEXTE ET OBJECTIFS

En pédiatrie, l'hydrocéphalie est une problématique fréquente, en raison de ses nombreuses étiologies, représentant ainsi une menace pour l'espérance de vie et le développement psychomoteur. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le pronostic d'enfants atteints d'hydrocéphalie diagnostiquée avant l'âge de cinq ans et les implications de facteurs tels que l'étiologie, le type de prise en charge, les complications, les malformations et séquelles neurologiques.

MATÉRIAUX ET MÉTHODES

L'étude a été conduite aux Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles). Les critères d'inclusion sont un diagnostic d'hydrocéphalie avant l'âge de cinq ans, indépendamment de l'étiologie, et une naissance entre le 01/01/2000 et le 31/12/2014. Les enfants atteints d'hydrocéphalie externe et *a vacuo* ont été exclus.

RÉSULTATS

Cent quarante-deux enfants ont été enrôlés et divisés en onze groupes étiologiques : hydrocéphalie post hémorragie intraventriculaire de la prématurité (16.2%), tumeur cérébrale (16.2%), myéломéningocèle (14.8%), sténose de l'aqueduc (8.5%), hydrocéphalie post-méningitique (8.5%) et post-hémorragique (7.75%), malformation de Dandy-Walker (6.3%), cause indéterminée (5.6%) et kystes arachnoïdiens (4.9%). Les étiologies restantes ont été regroupées en causes obstructives diverses (3.5%) et causes variées (7.75%). La mortalité atteint 16.2%. Deux enfants sont décédés d'une complication du traitement de l'hydrocéphalie, les autres enfants sont décédés de la cause sous-jacente, tumorale pour la majorité d'entre eux. Une ventriculostomie a été réalisée 42 fois chez 40 patients avec

un taux d'échec de 52.4% et 4.8% de complications infectieuses. Les meilleurs taux de réussite sont observés dans le contexte d'une sténose de l'aqueduc (7/8), des causes obstructives diverses (4/4) et d'une malformation de Dandy-Walker (1/1). 226 drains internes ont été placés chez 99 enfants avec 19.0% de complications infectieuses et 50.4% de complications mécaniques. Le développement psychomoteur a été évalué sur base du suivi neuropédiatrique et du type d'enseignement. La durée moyenne de suivi est de 58 mois. 23.5% des enfants présentent un développement normal, 37.0% un retard léger, 23.5% modéré et 16.0% sévère. Les enfants fréquentent un enseignement ordinaire dans 42.9% et spécialisé dans 24.4%. 6.7% sont non-scolarisables, la moitié de ces enfants souffrent d'une hydrocéphalie post-méningitique. 26.0% sont en âge préscolaire ou inscrits dans un type d'enseignement inconnu. 60.5% de la population a évolué favorablement. Il s'agit majoritairement d'enfants avec sténose de l'aqueduc, kystes arachnoïdiens, causes obstructives diverses et indéterminées. Chez plus de 60% des enfants atteints d'hydrocéphalie post-méningitique et post-hémorragique, de causes variées et myéломéningocèle un retard modéré ou sévère est constaté.

CONCLUSIONS

En cas d'hydrocéphalie purement obstructive et de réalisation d'une ventriculostomie, l'évolution est plus susceptible d'être favorable. L'hydrocéphalie communicante, la mise en place d'un drain, et de manière plus importante, la survenue de complications, la présence de malformations et de séquelles neurologiques (plus fréquentes en cas d'hydrocéphalie communicante) et la microcéphalie sont plus souvent associées à un mauvais pronostic. Les enfants porteurs d'un drain sont plus à risque de complications, cependant elles restent absentes ou limitées chez un nombre considérable d'entre eux.

Hydrocephalus in children under the age of five: from diagnosis stage to short/middle/long term evolution: a retrospective review of 142 children

BACKGROUND AND AIMS

Hydrocephalus, a common condition in the pediatric population due to its various etiologies, proves to be an issue in many cases, due to its various etiologies, thereby threatening the children's life-expectancy and neurodevelopmental outcome. This study primarily sought to evaluate the prognosis of children diagnosed with hydrocephalus before the age of five, in addition to the implications of determinants like etiology, type of treatment, complications, and associated neurological malformations and sequelae.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at Saint-Luc University Hospital (Brussels). Inclusion criteria comprised a diagnosis of hydrocephalus before the age of five, regardless of etiology, and a birth date between 01/01/2000 and 12/31/2014. Children with external hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo were excluded from participation.

RESULTS

The study sample comprised 142 children divided into eleven etiological groups: post-intraventricular hemorrhage hydrocephalus of prematurity (16.2%), brain tumor (16.2%), myelomeningocele (14.8%), aqueductal stenosis (8.5%), post-meningitic (8.5%) and post-hemorrhagic hydrocephalus (7.75%), Dandy-Walker malformation (6.3%), unknown cause (5.6%), and arachnoid cysts (4.9%). The remaining etiologies were grouped as diverse obstructive (3.5%) and various causes (7.75%). The mortality rate reached 16.2%. Two children died due to a treatment complication of hydrocephalus; the other children died of the underlying cause, mainly tumors.

Ventriculostomy was performed 42 times in 40 patients with a failure rate of 52.4% and 4.8% of infectious complications. The best success rate was observed in aqueductal stenosis (7/8), diverse obstructive causes (4/4), and Dandy-Walker malformation (1/1). A total of 226 internal shunts were inserted into 99 children. Infectious complications were estimated at 19.0%, and mechanical ones at 50.4%. Psychomotor development was evaluated based on neuropsychiatric follow-up and type of education. Average follow-up and type of education. Overall, 23.5% of the children showed a normal development, while 37.0% exhibited mild, 23.5% moderate, and 16.0% severe developmental delay. The children attended either ordinary education (42.9%) or special needs education (24.4%). Any education type was impossible for 6.7%, half of which suffered from post-meningitic hydrocephalus. Furthermore, 26.0% were of preschool age or following an unknown type of education. Primarily 60.5% evolved favourably. This involved mainly children with aqueductal stenosis, arachnoid cysts, hydrocephalus of unknown or diverse obstructive causes. A moderate or severe development delay was noticed for more than 60% of children with post-meningitic or post-hemorrhagic hydrocephalus, or myelomeningocele.

CONCLUSIONS

For cases with purely obstructive hydrocephalus and ventriculostomy, evolution was more likely to be favorable. Communicating hydrocephalus, shunt placement, and moreover, occurrence of complications, neurological malformations and sequelae (more common in communicating hydrocephalus), as well as microcephaly were more often associated with a poor outcome. Children carrying a shunt were at higher risk of complications. Such complications, however, were either not observed or remained limited for a considerable number of cases.

AFFILIATIONS

¹ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200, Bruxelles, Belgique.



Xarelto[®]

rivaroxaban

INTERNATIONAL CONFERENCE ON MENTAL HEALTH

9 > 11 September 2016
Brussels

VENUE

Pavillon des conférences, Clos Chapelle aux Champs 19, 1200 Brussels

REGISTRATION

(Lunch and coffee break included)

- **Psychiatrist** : 200 € for the 3 days by bank transfer with communication : name(s) + registration
- **Student** : 100 € for the 3 days only with a scan of valid student card sent to
jean.pierre.felix@skynet.be, by bank transfer with communication : name(s) + registration

IBAN : BE81 7320 3853 5424 Name of the account : CONGRES PSY UCL

BIC : CREGBEBB CBC Bank

On site 250 €

PROGRAMME AND INFORMATION

evenements.chuucnamur.be

Expertise médicale et médecine d'assurance
CERTIFICAT D'UNIVERSITE

La Faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain organise sa deuxième édition du certificat en expertise médicale et médecine d'assurance.



Vous êtes médecin, praticien de l'expertise médicale ou souhaitez le devenir. Vous êtes futur médecin conseil d'assurance. Vous vous destinez à la médecine de recours, de conseil des patients ou l'expertise médicale judiciaire.

Vous voulez acquérir une solide formation dispensée par des spécialistes pour maîtriser les méthodes utilisées pour définir les séquelles dommageables, démontrer leur imputabilité et les évaluer à l'aide d'instruments médico-légaux adaptés.

Au terme de la formation, vous serez capable de :

- comprendre le cadre général des missions d'expertise médicale (jugements ordonnant une expertise lors de procédures pénales ou civiles ou de procédures amiables et d'assurances)
- comprendre l'interaction avec les différents acteurs de l'expertise, les relations avec les sapiteurs.
- maîtriser la gestion de l'expertise, y compris de situations plus conflictuelles.
- reconnaître les bilans séquellaires les plus fréquents.
- rédiger un rapport d'expertise adapté aux différentes catégories de lecteurs.
- identifier et résoudre des difficultés déontologiques pouvant apparaître à l'occasion d'expertises.
- utiliser les instruments et les méthodes d'évaluation d'un dommage.
- comprendre l'implication des préjudices médicaux.

Pour avoir accès à cette spécialisation, il vous faut avoir suivi ou suivre en parallèle le certificat en expertise judiciaire : formation de base

Pour plus d'informations veuillez visiter la page web : www.uclouvain.be/448636.html

Découvrez le programme et inscrivez-vous en ligne sur : www.uclouvain.be/formation-continue-expertise-medicale

Les inscriptions sont ouvertes dès juin 2016 au secrétariat de la faculté de médecine.

Contact :

Mme Patricia Galbert

Tél : 02 764 72 65

Courriel : patricia.galbert@uclouvain.be

Responsable académique du certificat :

Prof. Frédéric Bonbled

Courriel : frederic.bonbled@uclouvain.be

Se spécialiser en sexologie

Actuellement, de nombreuses cliniques et hôpitaux en Belgique et en France ne disposent pas de service de sexologie et plusieurs régions de Wallonie sont dépourvues de sexologues universitaires. Si vous souhaitez aider de nombreuses personnes à mieux vivre leur vie affective, relationnelle et sexuelle...des formations s'offrent à vous car être sexologue, **ça ne s'improvise pas!**

Le saviez-vous que l'Université Catholique de Louvain fut la première université au monde à ouvrir un programme axé sur l'étude de la sexualité de manière réellement scientifique (dès 1961). Son expertise s'est développée au fil du temps et elle est désormais la seule université en Belgique francophone qui propose un diplôme universitaire de niveau master dans le domaine de la sexologie.

Forte de plus de 50 ans d'expérience, elle a mené de nombreuses recherches scientifiques en sexologie et formée de nombreux chercheurs et Professeurs. Cela lui a permis de construire un pôle d'excellence et d'être à la pointe concernant les nouvelles avancées en sexologie.

Si le métier de sexologue vous tente, deux possibilités s'offrent à vous! Un master en sciences de la famille et de la sexualité, finalité sexologie ou un certificat en sexologie clinique appliquée

Le master vous propose une formation rigoureuse en sexologie selon une approche interdisciplinaire: psychologique, sociologique, juridique et médicale. Il est accessible aux médecins, psychologues et aux kinésithérapeutes spécialisé en périnéologie.

Le certificat s'adresse avant tout aux professionnels déjà expérimentés et propose de se spécialiser en sexothérapie. Cette formation est axée sur la pratique clinique de façon très concrète notamment grâce à des séminaires, des études de cas, des interventions, des jeux de rôle mais aussi des cours en e-learning,...

MASTER EN SCIENCES DE LA FAMILLE ET DE LA SEXUALITÉ : FINALITÉ SEXOLOGIE	CERTIFICAT UNIVERSITAIRE EN SEXOLOGIE CLINIQUE APPLIQUÉE
Se former en sexologie selon une approche interdisciplinaire	Se spécialiser en sexothérapie
Accès direct: Médecins, psychologues et kinésithérapeutes spécialisés en périnéologie Accès sur dossier: VAE	Accès direct: Master en sciences de la famille et de la sexualité et certificat en sexologie de l'ULG ou de l'ULB, DIU français de sexologie Accès moyennant 3 ans d'expérience: Licence ou master en psychologie ; Doctorat ou master en médecine ; Kinésithérapeute spécialisé en périnéologie Accès sur dossier: VAE
Master en 2 ans (120 ECTS) 2 jours/semaine	Certificat universitaire (25 ECTS) 1 week-end/mois

La rigueur scientifique de ces formations est garantie par les meilleurs experts belges et étrangers qui y interviennent. En sachant que la Société des Sexologues Universitaires de Belgique (SSUB) compte en 2016 environ 250 membres. Il est important de souligner que 80% d'entre eux ont été formés à l'UCL. Prenons quelques chiffres assez parlants. En dix ans, 428 étudiants sont sortis du master et 200 sexologues ont été diplômés du certificat au cours des sept dernières années.

Se former à la sexologie à l'UCL, c'est exercer l'un des plus beaux métiers du monde. Alors rejoignez-nous!

Françoise Adam

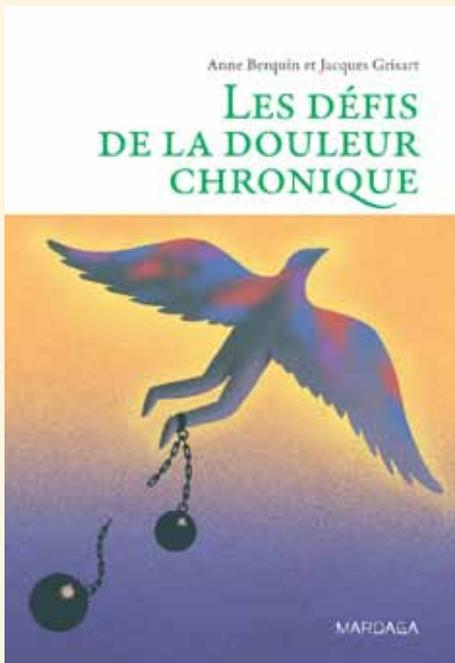
Francoise.adam@uclouvain.be

Docteur en psychologie et sexologue

Chargé de cours invité à l'Univ. Catholique de Louvain

Co-responsable du certificat en sexologie clinique appliquée (UCL)

Secrétaire générale de la SSUB



Anne Berquin est docteure en Sciences biomédicales, médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation, coordinatrice du Centre multidisciplinaire de la douleur chronique aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles, professeure à l'UCL et ancienne présidente de la Belgian Pain Society.

Jacques Grisart est docteur en Sciences psychologiques. Psychothérapeute formé à la thérapie cognitive et comportementale et à l'approche rogérienne centrée sur la personne. Il travaille au Centre multidisciplinaire de la douleur chronique aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Le préfacer **David Le Breton** est professeur de sociologie à l'université de Strasbourg, membre de l'Institut universitaire de France et du laboratoire URA-CNRS « Dynamiques européennes ».

La collection « Émotion, intervention, santé » est dirigée par **Pierre Philippot**.

- S'adresse à tout soignant, quelle que soit sa discipline.
- Approche particulière des auteurs : où tout s'articule autour de la rencontre avec le patient.
- Des repères et des pistes concrètes.
- Une personne sur quatre est confrontée à la douleur chronique à un moment de son existence.

**Parution : 18 mai 2016 (Belgique)
19 mai 2016 (France)**

Collection : PSY-EIS

Rayon suggéré : Santé, médecine

Format : 15 x 22 cm

Pagination : 576 pages

Façonnage : broché

Impression : noir & blanc

Prix : 48 euros



Les défis de la douleur chronique

Anne Berquin et Jacques Grisart

Un quart de la population est confronté à une douleur chronique à un moment ou à un autre de son existence et une partie en sera durablement et fortement affectée. Dans ces situations complexes, considérer la douleur uniquement sous l'angle d'un symptôme n'est pas suffisant.

Un regard qui intègre tout ce que la douleur vient bousculer dans le quotidien est indispensable. Les points de fragilisation peuvent en effet être nombreux : déconditionnement physique, peur de la douleur, ancrage social déstructuré, difficultés socioprofessionnelles, troubles du sommeil, ruminations mentales, perturbations émotionnelles et cognitives...

La douleur chronique pose différents défis aux soignants : conjuguer leur savoir avec le vécu du patient, mais aussi s'ouvrir à leur propre vécu. La prise en compte de la singularité de l'expérience du patient et de celle du soignant est une des conditions de la remise en mouvement de la personne figée dans son existence par la douleur.

Ce livre propose ainsi un angle d'approche inédit : les connaissances scientifiques s'y articulent autour de la pièce maîtresse du travail clinique, la rencontre avec le patient.

Cet ouvrage donne des repères et ouvre des pistes pour enrichir la réflexion de tout soignant, quelle que soit sa discipline.



Éditrice/personne de contact :

Brigitte de Terwangne

T. +32 (0)2 894 09 44

brigitte.deterwangne@editionsnardaga.com

Rue du Collège, 27 - B-1050 Bruxelles

T. +32 (0)2 894 09 40

info@editionsnardaga.com

www.editionsnardaga.com

Les défis de la douleur chronique

SOMMAIRE

PRÉFACE de David Le Breton

PARTIE 1 | Comprendre la personne vivant des douleurs persistantes

Introduction

Chapitre 1 • Écouter en nous les échos de la douleur

Chapitre 2 • Prendre le temps de (re)connaître la douleur de l'autre

Chapitre 3 • Mais au fond, qu'est-ce que c'est que la douleur ? Regards... à croiser...

Chapitre 4 • La douleur et ses conséquences, risques d'emballlement

Chapitre 5 • Faire face à la douleur

Chapitre 6 • Évaluation clinique et paraclinique

Chapitre 7 • Faire plus qu'un diagnostic
« biomédical »

Conclusion

PARTIE 2 | Accompagner la personne vivant des douleurs persistantes

Introduction

Chapitre 8 • Éviter d'éviter. Ne pas attendre d'avoir moins mal pour remettre du mouvement

Chapitre 9 • Ne pas mettre tous ses œufs dans le panier de la lutte contre la douleur !

Chapitre 10 • Ah ! s'il n'y avait qu'à..., Oui, mais...
Accompagner la motivation

Chapitre 11 • Aspects psychologiques, l'humanité de la douleur. Nécessité d'un regard éveillé

Chapitre 12 • Invitation à la posture
phénoménologique

Chapitre 13 • Le travail psychique comme moteur
d'évolution

Chapitre 14 • Douleur, mouvements, conscience corporelle : réconciliation ? Approches de
kinésithérapie et d'ergothérapie

Chapitre 15 • Et ce nouveau traitement, docteur, ça va marcher ?

Chapitre 16 • Médicaments et techniques algologiques : quoi, quand, comment et pourquoi ?

Chapitre 17 • Travailler ensemble, dans la durée

Conclusion

PARTIE 3 | Quelques syndromes douloureux chroniques fréquents

Chapitre 18 • Douleurs neuropathiques : le paradoxe de l'anesthésie douloureuse

Chapitre 19 • Syndrome douloureux régional complexe : conséquence parfois sévère d'un événement mineur

Chapitre 20 • Syndrome fibromyalgique : faut-il voir pour croire ?

Chapitre 21 • Lombalgie : le poids des mots, le choc des radios

Chapitre 22 • Céphalées et facialgies : quand la douleur s'en prend à la tête...

Conclusions générales

Suggestions de lectures pour mieux relever les défis de la douleur chronique

Références bibliographiques

Index

Directives aux auteurs

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et 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.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
 2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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*, et envoyées par e-mail.

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

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

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

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

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

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

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

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.

Directives aux auteurs

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

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

- It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write **a telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
 1. What is already known about the topic?
 2. What does this article bring up for us?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

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

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

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

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

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

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

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

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be



Zolpitop[®] | zolpidem



Metatop[®] | lormétazépam



Lorazetop[®] | lorazépam



Alpratop[®] | alprazolam



Celecoxib Apotex[®]



Diclofenac Apotex[®]



Diclotopic[®] | diclofénac gel



Simvastatine Apotex[®]



Atorvastatin Apotex[®]



Pravastatine Apotex[®]



Amlodipine Apotex[®]



Clopidogrel Apotex[®]



Sildenafil Apotex[®]



Ranomax[®] | tamsulosine



Donepezil Apotex[®]



Memantine Apotex[®]



Omeprazol Apotex[®]



Pantoprazol Apotex[®]



Movolax[®] | macrogol

APOTEX

Atozet 10mg/10mg: € 133,64
 Atozet 10mg/20mg: € 143,46
 Atozet 10mg/40mg: € 143,46
 Atozet 10mg/80mg: € 143,46



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²



LDL-C: 'low density'-lipoprotéine-cholesterol CV: cardiovasculaire

Références: 1) SmPC Atozet. 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézetimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézetimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipémiémié adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiémié en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézetimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100), rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations** : Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques** : Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux** : Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques** : Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires** : Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Acné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Asthénie, fatigue, malaise, oedème : Peu fréquent. **Investigations** : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézetimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations** : rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique** : thrombopénie. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques** : cauchemars. **Troubles du système nerveux** : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires** : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite, reflux gastro-oesophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires** : hépatite, cholélithiasis, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : alopecie, éruption cutanée, prurit, erythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement artériel, myosite, myopathie nérosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein** : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration** : douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations** : leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **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 : **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSATION II, Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), **au Luxembourg** : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.

CARD-1187760-0000, date de la dernière révision: 06/2016

