

JUIN-JUILLET-AOÛT 2015

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



Proclamation : 178^e promotion

Benzodiazépines : place en 2015

Dyslipidémie, cardiopathie et diabète

Cas cliniques

Ethique : trisomie et fin de vie

In Memoriam : Jean-Jacques Haxhe

0,25 mg x 50 comprimés	7,59
0,5 mg x 50 comprimés	12,35
0,75 mg/ml x 20 ml gouttes	9,07
1 mg x 50 comprimés	21,32
2 mg x 50 comprimés	33,27
0,5 mg x 30 comprimés Retard	8,87
1 mg x 30 comprimés Retard	15,12
2 mg x 30 comprimés Retard	26,08



Un traitement adapté à chaque patient anxieux*

• L'ACTION RAPIDE

Cmax 1 à 2 h après la prise
COMPRIMÉS SÉCABLES

Xanax®

0,25 mg 0,50 mg 1 mg 2 mg

• LA FACILITÉ D'EMPLOI

• L'ACTION CONSTANTE
Cmax 5 à 11 h après la prise

Xanax® RETARD

0,50 mg 1 mg 2 mg

• TRAITEMENT INDIVIDUEL

• FACILITE LA REDUCTION
PROGRESSIVE DE LA DOSE

Xanax® GOUTTES

20 ml

141143 - December 2014



* Notice

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



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : XANAX 0,25 mg comprimés, XANAX 0,5 mg comprimés, XANAX 1 mg comprimés, XANAX 2 mg comprimés, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés, XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. Les comprimés de XANAX Retard contiennent respectivement 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. Les gouttes de XANAX contiennent 0,75 mg/ml d'alprazolam comme principe actif. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg contient 96 mg de lactose. Chaque comprimé de 2 mg contient 192 mg de lactose. Chaque comprimé à libération prolongée contient 221,7 mg de lactose. Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 128,65 mg d'éthanol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés : XANAX 0,25 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, blancs. XANAX 0,5 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, roses. XANAX 1 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, de couleur lavande. XANAX 2 mg comprimés sécables, oblongs, blancs. Comprimés à libération prolongée XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, bleus. XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, blancs. XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, pentagonaux, bleus. XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, triangulaires, blancs. Solution buvable en gouttes. XANAX 0,75 mg/ml solution incolore. **4.1 Indications thérapeutiques** XANAX est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes: anxiété et trouble panique avec ou sans agoraphobie. XANAX n'est indiqué que si les symptômes sont sévères, invalidants ou responsables d'une souffrance extrême. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie: XANAX comprimés sécables : La dose optimale doit être déterminée de manière individuelle en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse du patient. En cas d'effets indésirables sévères avec la posologie initiale, la dose doit être réduite. Dans les rares cas où une posologie plus élevée est nécessaire, celle-ci doit être adaptée progressivement, en commençant par une dose vespérale plus élevée, afin d'éviter les effets indésirables. En général, les patients qui n'ont pas encore pris de médicaments psychotropes requièrent des doses plus faibles que ceux qui ont déjà été traités par tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques, ou que les alcooliques chroniques. Pour éviter une ataxie et une sédation excessive, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace. C'est surtout important chez les patients âgés et/ou affaiblis. XANAX Retard comprimés à libération prolongée : si les comprimés à libération prolongée d'alprazolam doivent être administrés une fois par jour, il est préférable de prendre la dose le matin. XANAX Solution buvable en gouttes : les recommandations de dosages sont identiques à celles des comprimés. La concentration de la solution buvable en gouttes est de 0,75 mg/ml. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; pour cette raison, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANXIÉTÉ** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varie entre 0,25 mg et 0,5 mg trois fois par jour. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, administrée en plusieurs prises. XANAX Retard comprimés à libération prolongée Dose initiale habituelle : 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, répartie sur 1 ou 2 prises. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DU TROUBLE PANIQUE :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. Des doses supplémentaires peuvent être ajoutées pour atteindre 3 ou 4 administrations par jour. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose doit être répartie sur 1 à 2 administrations par jour. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours. Dans les études cliniques, la posologie moyenne a été de 6 + 2 mg. Dans des cas exceptionnels, une dose maximale de 10 mg/jour s'est avérée nécessaire chez quelques patients. **TRAITEMENT DES PATIENTS GERIATRIQUES OU AFFAIBLIS :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : 0,25 mg deux à trois fois par jour. Posologie habituelle : Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, à augmenter si nécessaire progressivement en fonction de la tolérance. La dose initiale doit être réduite s'il se produit des effets indésirables. **ARRÊT DU TRAITEMENT** Etant donné qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes initiaux peuvent à nouveau réapparaître après l'arrêt du traitement. La dose doit être réduite de manière progressive. Il est recommandé de réduire la dose journalière de XANAX de 0,5 mg au maximum tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même s'avérer nécessaire de diminuer la dose encore plus lentement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le traitement doit être le plus court possible. Le patient doit être régulièrement réévalué et la nécessité d'un traitement prolongé doit être évaluée, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et pourraient ne plus nécessiter de traitement médicamenteux. La durée moyenne du traitement ne peut dépasser 8 à 12 semaines, y compris le processus de réduction progressive de la dose. Dans certains cas, un allongement de la période de traitement peut être nécessaire : cela ne peut cependant se faire qu'après une réévaluation du patient par un médecin spécialisé. **Mode d'administration. DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX GOUTTES** 10 gouttes correspondent à 0,25 mg d'alprazolam ; 20 gouttes, à 0,5 mg. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX RETARD COMPRIMÉS :** Les comprimés de XANAX Retard libèrent de l'alprazolam de manière retardée. On ne peut pas mâcher ni écraser les comprimés ; ils doivent être avalés entiers. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX 2 MG COMPRIMÉS :** Le comprimé peut être divisé en deux et si nécessaire en quatre morceaux. Pour cela, poser le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas. En appuyant avec le pouce sur le comprimé, vous obtenez deux morceaux identiques contenant chacun 1 mg. Ces morceaux peuvent encore être divisés si nécessaire. Posez de nouveau le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas, et appuyez fortement avec le pouce. Vous obtenez maintenant deux morceaux contenant chacun 0,5 mg. De cette manière, vous obtenez les morceaux suivants des comprimés de XANAX : Vous pouvez conserver ces morceaux dans le bouchon du flacon en verre, spécialement conçu à cet effet. **4.3 Contre-indications** XANAX est contre-indiqué en cas de myasthénie grave. Et hypersensibilité à l'alprazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance respiratoire sévère, syndrome des apnées du sommeil, insuffisance hépatique sévère, enfants de moins de 6 ans. **4.8 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus gênants de XANAX sont basés sur une extension de l'activité pharmacologique de l'alprazolam. La survenue ou non de certains effets indésirables dépend totalement de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée. Les effets indésirables possibles s'observent généralement en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de l'administration du médicament ou lors de la réduction de la dose. Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10.000, <1/1000), très rare (<1/10.000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant à des études cliniques contrôlées et rapportés lors de l'expérience post-commercialisation étaient les suivants : **Affections endocriniennes :** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Hyperprolactinémie **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Diminution de l'appétit **Affections psychiatriques :** Très fréquent (≥1/10) : Dépression, Fréquent (≥1/100 à <1/10) : état confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido **Peu fréquent (≥1/100 à <1/10) :** Manie, hallucinations, colère, agitation **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** hypomanie, agressivité, hostilité, pensées anormales, hyperactivité psychomotrice **Affections du système nerveux :** Très fréquent (≥1/10) : sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête **Fréquent (≥1/100 à <1/10) :** Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements **Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) :** Amnésie **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** déséquilibre du système nerveux autonome, dystonie. **Affections oculaires :** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : vision trouble. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent (≥1/10) : constipation, sécheresse de la bouche **Fréquent (≥1/100 à <1/10) :** maux de gorge **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** troubles gastro-intestinaux. **Affections hépatobiliaires :** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) : hépatite, anomalies de la fonction hépatique, jaunisse. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Dermatite **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** Œdème de Quincke, réaction de photosensibilité. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : faiblesse musculaire **Affections du rein et des voies urinaires :** Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : incontinence **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** prétenion urinaire **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : troubles sexuels **Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) :** irrégularité des menstruations **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent (≥1/10) : fatigue, irritabilité **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** œdème périphérique **Investigations :** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : diminution du poids, augmentation du poids **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** augmentation de la pression intraoculaire. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés : **Affections hépatobiliaires** Rare : cholestase. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : agranulocytose. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Rare : dépression respiratoire chez les patients atteints d'affections respiratoires chroniques spécifiques. **Affections du système immunitaire** Rare : réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques ou anaphylaxiques). **Affections du rein et des voies urinaires** Rare : anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécomastie. **Affections gastro-intestinales** Rare : anorexie. Lors de traitement à doses élevées, comme c'est habituellement le cas pour les troubles paniques, on a observé les effets indésirables suivants plus souvent qu'avec un placebo : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de la parole. Les effets indésirables suivants ont été moins souvent observés : modifications de l'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonction sexuelle, troubles cognitifs et confusion. **AUTRES EFFETS DUS A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES :** réactions paradoxales telles qu'irritabilité, stimulation, colère, comportement agressif ou hostile, agitation accrue, nervosité, anxiété ou insomnie. Dans de nombreux rapports de cas spontanés d'effets indésirables comportementaux, les patients recevaient concomitamment d'autres médicaments du SNC et/ou étaient décrits comme ayant des antécédents d'affections psychiatriques. Les patients qui ont un trouble de personnalité borderline, des antécédents de comportements violents ou agressifs dans le passé, ou d'abus d'alcool ou de médicaments peuvent être à risque de présenter de tels effets. Des cas d'irritabilité, hostilité et pensées intrusives ont été rapportés lors de l'arrêt de traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques. Dépendance psychique et physique. Symptômes de sevrage : Lorsqu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent aller de céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité à une déréalisation, une dépersonnalisation, une baisse de l'ouïe, une raideur et des picotements dans les extrémités, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, des hallucinations ou des crises épileptiques. Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines. Ce sont surtout les symptômes sévères qu'on observe davantage chez les patients qui ont subi un traitement prolongé à doses élevées. Ces symptômes de sevrage ont également été observés lors d'une réduction rapide de la dose ou d'un arrêt brutal du traitement. Il est des lors indiqué de réduire lentement la dose lors de l'arrêt du traitement. Il est conseillé de ne pas réduire la dose journalière des comprimés de XANAX plus vite que 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, une réduction de la dose encore plus lente est indiquée (voir également rubrique 4.2). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles 8. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** XANAX 0,25 mg comprimés: BE120994, XANAX 0,5 mg comprimés: BE120933, XANAX 1 mg comprimés: BE135046, XANAX 2 mg comprimés: BE147576, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée: BE173223, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée: BE173232, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée: BE173241, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée: BE173257, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes: BE187311 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2014 Sur prescription médicale.

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. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOUILLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	S. GRANDJEAN.
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
- 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^{er} et 2^e année.

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael 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 2015

ÉDITORIAL

Le Louvain Médical, compagnon de votre été

C. Hermans 275

FLASH ECU-UCL

Congrès ECU-UCL des 28, 29 et 30 mai 2015: un succès d'audience et de qualité

Ph. Hainaut 277

ACTUALITÉ FACULTAIRE

178e promotion des médecins de l'U.C.L.

J. Melin, D. Vanpee 279

ACTUALITÉS

Benzodiazépines : stratégies et place en 2015

N. Zdanowicz, D. Jacques, Ch. Reynaert, S. De Mesmaeker 283

Traitement des dyslipidémies et risque de cardiopathie ischémique dans le diabète : méta-analyse de 198 930 patients inclus dans 57 études randomisées

M.P. Hermans, S.A. Ahn, M.F. Rousseau 289

CAS CLINIQUES

L'autotransplantation rénale dans le Loin Pain Haematuria Syndrome

J. Ravoux, H. Yildiz, M. Mourad, L. De Pauw, M. Lambert 303

Sommaire

Juin - Juillet - Août 2015

A complex cause of lymphadenopathies and fever in a patient with a history of thyroid β -cell lymphoma: kikuchi disease and second lymphoma

M. Valet, J.L. Solorzano, C. Panizo Santos 311

ÉTHIQUE

Questions éthiques relatives à la personne trisomique en fin de vie

V. Gilliaux, A. Hanson, I. Dagneaux, Q. Gilliaux, S. Haeck, J. Hammer, A. Hanot, M. Holderbeke 318

ANNONCE FACULTAIRE

Une nouvelle spécialisation ouverte aux médecins: la sexologie clinique

P. De Sutter, F. Adam 325

IN MEMORIAM

Jean-Jacques Haxhe (1930-2015)

E. Coche 331

J.-J. Haxhe † 332

Directives 337



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

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Protection prouvée¹

JE NE VOUDRAIS PAS
QU'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP)
OU UNE EMBOLIE PULMONAIRE (EP) PERTURBE MA VIE
Nicole

NOUVEAU

5 ANS D'EXPÉRIENCE
EN PRÉVENTION D'AVC EN FA
**MAINTENANT REMBOURSÉ EN TVP
ET EMBOLIE PULMONAIRE***

Pourquoi Pradaxa[®]:

- Simple d'emploi²
- Sécurité supérieure par rapport à la warfarine³
- Données de sécurité jusqu'à 36 mois de traitement⁴

www.pradaxa.be

PRÉVENTION
TEVp
EN ORTHOPÉDIE

PRÉVENTION
DES AVC
EN FA[§]

NOUVEAU
TRAITEMENT
DE LA TVP/EP

NOUVEAU
PRÉVENTION DE
LA RÉCIDIVE
DE LA TVP/EP



 **Boehringer
Ingelheim**

* Pradaxa est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte

§ FA non-valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (voir RCP)

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876

2. Pradaxa RCP

3. Schulman et al. Circulation, 2014;129:764-772

4. Schulman et al. NEJM, 2013;368:709-718

Benzodiazépines : stratégies et place en 2015

N. Zdanowicz, D. Jacques, Ch. Reynaert, S. De Mesmaeker

Louvain Med 2015; 134 (6): 283-287

À partir des années 1990, les benzodiazépines (BZD) ont été très décriées.

Quelle place ont-elles en 2015 ? Quelles sont les guidelines strictes et leurs emplois raisonnés ?

Méthode

Revue de la littérature et recherche clinique sur leur consommation au CHU Dinant Godinne

Résultat

La consommation des BZD en France et en Belgique reste élevée. En hôpital général, sur les 16.821 hospitalisations de 2013, plus de 1 patient sur 2 en reçoit. Ces fréquences montrent l'écart qui existe entre les guidelines et la pratique. L'absence d'alternative suffisamment efficace est responsable d'une part de ces chiffres. Les BZD gardent une place importante dans les traitements des crises d'angoisse, de l'anxiété généralisée et des sevrages.

Conclusion

Même si les guidelines placent les antidépresseurs en 1^{ere} ligne pour le traitement des troubles anxieux, il est encore aujourd'hui impossible de se passer des BZD. Un usage raisonné devrait en permettre un emploi au maximum d'efficacité, en réduisant le risque de dépendance et la consommation globale.

Traitement des dyslipidémies et risque de cardiopathie ischémique dans le diabète: méta-analyse de 198.930 patients inclus dans 57 études randomisées

M.P. Hermans, S.A. Ahn, M.F. Rousseau

Louvain Med 2015; 134 (6): 289-302

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) majeur; son influence sur le taux de survenue d'événements CV au cours d'un essai clinique qui inclut une sous-cohorte de diabétiques n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation quantifiée. Ce travail a déterminé dans quelle mesure un diabète à l'inclusion, à titre individuel ou à un niveau de sous-groupe de patients, augmente le risque résiduel CV au cours d'un essai clinique randomisé. Cette méta-analyse a repris les critères principaux d'essais prospectifs-clés, pour lesquels la proportion de diabétiques à l'inclusion était connue, y compris les études ayant spécifiquement rapporté des résultats pour leurs sous-groupes de diabétiques. L'analyse a permis de quantifier formellement la relation linéaire entre la prévalence du diabète et les taux de maladies CV. La composante de risque CV absolu et relatif résiduel associé à la présence à l'inclusion de diabétiques peut ainsi être facilement prédite à partir d'équations linéaires mettant en relation la prévalence du diabète et différents critères de survenue d'événements CV.

L'AUTOTRANSPLANTATION RÉNALE DANS LE LOIN PAIN HAEMATURIA SYNDROME

J. Ravaux, H. Yildiz, M. Mourad, L. De Pauw, M. Lambert

Louvain Med 2015; 134 (6): 303-308

Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 29 ans atteinte d'un « Loin Pain Haematuria Syndrome » (LPHS) pour lequel une autotransplantation rénale droite a été réalisée. Comme le diagnostic a été posé il y a moins d'un an, un traitement visant une gestion optimale des douleurs par les services d'algologie et de psychothérapie a été proposé dans un premier temps. Néanmoins, à la suite d'une revue de la littérature, ce cas clinique soulève la question de la place de l'autotransplantation rénale dans la prise en charge de cette entité clinique rare. Il s'agit du deuxième cas de LPHS recensé aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

A complex cause of lymphadenopathies and fever in a patient with a history of thyroid B-cell lymphoma: Kikuchi disease and second lymphoma

M. Valet, J.L. Solorzano, C. Panizo Santos

Louvain Med 2015; 134 (6): 311-317

We report the case of a 66 year-old woman with an eleven-year history of thyroid large B-cell lymphoma, treated with chemotherapy, surgery and radiotherapy, achieving remission, who presented fever and lymphadenopathies. The diagnosis procedure, including biopsy, concluded a Kikuchi disease, a rare, benign, immune disease characterised by fever and lymphadenopathies, generally occurring in young women. Given the symptoms persistence, a second lymph node biopsy was performed 3 months later, showing a mixed cellularity (T- and B- cells) lymphoma which could be either a biclonal or a T-cell rich/histiocyte rich large B-cell lymphoma. The patient was treated with 4 cycles of R-megaCHOP regimen, followed by autologous stem-cell transplantation. Evidence is lacking to determine whether this lymphoma, the first lymphoma and the Kikuchi disease are linked.

QUESTIONS ÉTHIQUES RELATIVES À LA PERSONNE TRISOMIQUE EN FIN DE VIE

V. Gilliaux, A. Hanson, I. Dagneaux, Q. Gilliaux, S. Haeck, J. Hammer, A. Hanot, M. Holderbeke

Louvain Med 2015; 134 (6): 318-324

Une situation vécue a interpellé des étudiants en médecine. Un patient âgé de 54 ans, atteint du syndrome de Down, arrive au service des urgences avec une altération de l'état général et une suspicion de pneumonie ; il a présenté récemment un épisode de rectorragies et des douleurs abdominales. Quelle est l'attitude diagnostique la plus adéquate ?

À partir de sources scientifiques, éthiques et juridiques, nous apportons une vision nouvelle quant à l'approche de ce type de situation.

UNE NOUVELLE SPÉCIALISATION OUVERTE AUX MÉDECINS: LA SEXOLOGIE CLINIQUE

P. De Sutter, F. Adam

Louvain Med 2015; 134 (6): 325-328

La sexologie est une discipline en plein développement car l'évolution des mœurs va vers une demande d'aide croissante des patients souffrant de dysfonctions sexuelles. Il existe actuellement encore de nombreuses cliniques et hôpitaux en Belgique qui n'ont pas de sexologue. Plusieurs régions de Wallonie sont dépourvues de sexologues universitaires. Cet article vise à mieux comprendre les offres de formations existantes à l'UCL.

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	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 poids^{†2}

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

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 

BYDUREON[®]

exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

§ www.inami.be

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

2. BYDUREON. 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.



INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.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** **4.1Indications 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.**4.2Posologie 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 l'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****Patients 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).**Insuffisants rénaux** 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').**Insuffisants hépatiques** 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 recommandé pour les personnes autres que 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 ». **4.3Contre-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.II y a eu de rares notifications spontanées 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 de rares 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 nécrosante 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 méglitinides), 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.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, 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 (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. 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.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (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 issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine

(une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements anti-diabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), très rare (< 1/10\ 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent³), Diminution de l'appétit (Fréquent³) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent³)**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent³),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent³), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent³),Distension abdominale, Eructation (fréquent³),Constipation (Très fréquent³),Flatulence (fréquent³) **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 indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée²), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent³),Oedème angio-neurotique (fréquence indéterminée²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent³),Fatigue (fréquent³), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent³). ¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON. ³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour. ⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). **Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :** **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare²) **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent²) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent¹), Alopecie (Rare²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent¹), **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare²). ¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour. ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.**Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (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 glargine 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 toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) 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 au cours de 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. **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. 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. **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10-2014

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

LE LOUVAIN MÉDICAL, COMPAGNON DE VOTRE ÉTÉ

C. Hermans

À l'occasion de ce numéro de juin du Louvain Médical, en fin d'année académique et à quelques jours de la pause estivale, il nous semble opportun de faire le point sur les derniers développements et projets de notre revue. Les lecteurs fidèles auront probablement apprécié la qualité et la pertinence des articles publiés au cours des derniers mois, d'horizons multiples et complémentaires.

Outre le contenu, c'est la présentation des articles qui a sensiblement évolué. Un soin particulier a été apporté afin que le contenu de chaque contribution soit valorisé à travers des abstracts de qualité, dont la version anglaise est validée par une société externe d'édition. S'y ajoutent des encadrés résumant les points critiques de l'article et leur relevance par rapport aux données existantes. Cette nouvelle présentation semble être unanimement appréciée.

Au titre de rédacteur en Chef, je ne peux que me réjouir de ces développements et remercier les auteurs pour leur contribution de même que les relecteurs pour leur analyse critique. J'espère que dans la foulée du printemps l'été sera une période fructueuse d'écriture et de rédaction, pas seulement pour les cliniciens et les chercheurs, avides de partager leur expertise et leurs découvertes mais aussi pour nos étudiants. Plusieurs articles récemment publiés sont en effet issus de mémoires de recherche clinique, une évolution dont je ne peux que me féliciter et qu'encourager.

C'est dans le courant des prochaines semaines que les changements seront les plus manifestes avec l'introduction d'un tout nouveau site internet qui offrira une vitrine à la revue et son contenu. Une application mobile sera aussi disponible et sera sans aucun doute appréciée par tous celles et ceux qui sont devenus adeptes de cette nouvelle technologie.

Tel qu'il en avait exprimé le souhait de son vivant, ce numéro de juin publie un résumé de la carrière du Professeur Jean-Jacques HAXHE rédigé de sa propre plume ainsi qu'un article «In Memoriam» que j'avais personnellement sollicité auprès du Professeur Edgard COCHE, proche collaborateur pendant plusieurs années. Ces deux contributions nous rappellent l'investissement majeur du Professeur HAXHE dans la création des Cliniques et leur rayonnement.

Ce numéro de juin fait également comme chaque année un large écho à la proclamation 2015 des jeunes médecins, un moment important de la Faculté.

Au nom de l'ensemble du comité de rédaction, je vous souhaite un excellent été 2015 et des vacances reposantes et épanouissantes agrémentées de la lecture de quelques-uns de nos articles.

Professeur Cédric HERMANS



TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®] ***PLUS***

COVERSYL[®]

Preterax[®]



CONGRES ECU-UCL DES 28, 29 ET 30 MAI 2015 : UN SUCCÈS D'AUDIENCE ET DE QUALITÉ

Ph. HAINAUT



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.

L'initiative de donner la parole à plusieurs « petites » spécialités (ORL, ophtalmologie, nutrition, neurologie, pathologies du pied...) a rencontré un franc succès. Nous avons pu bénéficier d'exposés de très haute qualité et d'échanges souvent nourris avec l'auditoire.

Cette année aussi, le numéro spécial du Louvain Médical riche de nombreux résumés est venu compléter les conférences. Les exposés ont également été podcastés pour permettre aux participants de revisiter les présentations.

Au cours de ces dernières éditions, nous nous réjouissons de la participation toujours plus nombreuse de jeunes collègues de Médecine Générale. Elle témoigne de l'intérêt suscité par ce type d'organisation qui nourrit 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 : les sociétés AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Janssen et GSK.

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

Il me reste à vous fixer rendez-vous pour la **prochaine édition du congrès les 19, 20 et 21 mai 2016.**

A tous d'excellentes vacances.



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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Eflexor -Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Eflexor -Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Eflexor -Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Eflexor-Exel 37,5 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Eflexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Eflexor-Exel 150 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée, Eflexor-Exel 37,5 mg : Gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Eflexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Eflexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0.

4.1 Indications thérapeutiques Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'anxiété généralisée** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'anxiété sociale** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés

Vous pensez EFEXOR-EXEL® ?



SIMPLE!

Pour votre **profil***,
prescrivez
EFEXOR-EXEL®



*lorsqu'il s'agit
de produits remboursés
avec alternative générique



A partir de mai 2015		
37,5 mg	7 gél.	6,83€
75 mg	28 gél.	10,17€
	56 gél.	20,09€
	98 gél.	26,15€
150 mg	28 gél.	17,94€
	56 gél.	25,24€
	98 gél.	49,71€

par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif.

La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. 4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hyperhidrose (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Fréquence indéterminée**: Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie arégenerative, neutropénie, pancytopénie **Affections du système immunitaire** **Fréquence indéterminée**: Réaction anaphylactique **Affections Endocriniennes** **Fréquence indéterminée**: Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Fréquent**: Perte d'appétit **Fréquence indéterminée**: Hyponatrémie **Affections psychiatriques** **Fréquent**: Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux **Peu fréquent**: Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme **Rare**: Manie **Fréquence indéterminée**: Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité** **Affections du système nerveux** **Très fréquent**: Sensations vertigineuses, Céphalées*** **Fréquent**: Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie **Peu fréquent**: Akathisie/Agitation, psychomotrice, Syncope, Myoclonies, **Troubles de la coordination et de l'équilibre** **Rare**: dysgueisie **Fréquence indéterminée**: Convulsions **Syndrome Neuroleptique Malin (SNM)**, Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales incluant dystonie et dyskésie, Dyskésie tardive **Affections oculaires** **Troubles visuels**, incluant vision troubles, Mydriase, **Troubles de l'accommodation** **Fréquence indéterminée**: Glaucome à angle fermé **Affections de l'oreille et du labyrinthe** **Fréquent**: Tinnitus **Fréquence indéterminée**: Vertiges **Affections cardiaques** Palpitations Tachycardie Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes) **Affections vasculaires** **Fréquent**: Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur) **Peu fréquent**: Hypotension orthostatique **Fréquence indéterminée**: Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux) **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** **Fréquent**: Bâillements **Peu fréquent**: Dyspnée **Fréquence indéterminée**: Eosinophilie pulmonaire **Affections gastro-intestinales** **Très fréquent**: Nausées, sécheresse buccale **Fréquent**: Vomissements, Diarrhée, Constipation **Peu fréquent**: Hémorragie gastro-intestinale **Fréquence indéterminée**: Pancréatite **Affections hépatobiliaires** **Fréquence indéterminée**: Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** **Très fréquent**: Hyperpersudation (incluant sueurs nocturnes) **Peu fréquent**: Angio-oedème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie **Fréquence indéterminée**: Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire **Affections musculo-squelettiques et systémiques** **Fréquence indéterminée**: Rhabdomyolyse **Affections du rein et des voies urinaires** **Fréquent**: Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie **Peu fréquent**: Rétention urinaire **Rare**: Incontinence urinaire **Affections des organes de reproduction et du sein** **Fréquent**: Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Fréquent**: Asthénie, fatigue, frissons **Investigations** **Fréquent**: Augmentation de la cholestérolémie **Peu fréquent**: Prise de poids, perte de poids **Fréquence indéterminée**: Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie *Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). ** Dans les essais cliniques poolés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.4 et 4.4). Patients pédiatriques En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Eflexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement**: 20/10/2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 12/2014. Sur prescription médicale.



essentials
we do more than just copy

Original et parmi les "Moins Chers"*

178^E PROMOTION DES MÉDECINS DE L'U.C.L.

DISCOURS DU Pr JACQUES MELIN, VICE-RECTEUR DU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ

Toutes mes félicitations, au nom de l'UCL, aux nouveaux promus et bienvenue dans la communauté des anciens de l'UCL, les alumni. Cette communauté d'alumni est un réseau important sur lequel vous pourrez toujours vous appuyer et sachez que vous serez toujours accueilli avec enthousiasme dans votre Université.

Ces félicitations sont assorties d'un merci particulier à vos parents qui vous ont soutenu tout au long de vos études et qui ont été à vos côtés pendant les moments de découragement et de difficultés qui émanent un parcours si éprouvant, surtout pendant cette dernière année si mouvementée. Vos parents et vos familles proches sont des piliers dans votre construction estudiantine et le seront encore dans votre évolution professionnelle. Qu'ils soient associés à ce jour de joie et de célébration !

Vous allez partir vers un nouveau parcours de spécialisation. Vous rentrerez dans une vie plus réelle, plus professionnelle. Vous y resterez, j'en suis convaincu, fidèles à l'idéal qui vous a porté vers ces études : prendre soin du patient dans toutes ses dimensions, s'efforcer de guérir (to cure) mais aussi d'entourer, de soulager (to care), et surtout le patient isolé, fragile, perdu dans notre société pas toujours aidante. Je suis sûr que vous remplirez le rôle avec



enthousiasme et générosité. Soyez aussi conscients de votre « autre » intelligence, comme le texte de méditation de ce matin vous le rappelait (Texte du mystique musulman Djallal uddin RUMI).

« Il y a deux sortes d'intelligence : l'une acquise dans l'enfance, à l'école, les faits mémorisés, les concepts tirés des livres, ce que dit le professeur. Mais l'autre intelligence est préservée à l'intérieur de toi, une source débordant de tout. Une fraîcheur au centre de ta poitrine. Cette seconde connaissance est une fontaine issue de toi, sortant de toi ».

C'est cette autre « intelligence » qui vous permettra de mieux soigner (to care) et surtout de travailler en harmonie avec les collègues et aussi avec tous les autres métiers que vous rencontrerez : paramédicaux, soignants, et tout autre métier d'une maison médicale, d'un hôpital ou d'un laboratoire. Soigner, oui, mais pas tout seul ; le travail d'équipe et de solidarité, comme mis en évidence dans la première lecture de ce matin (« L'union fait la force », Ecclésiaste 4, 9-12), est essentiel : « Deux personnes peuvent résister à une attaque qui viendrait à bout d'un homme seul. Plus une corde a de brins, plus elle est solide ». La cohésion et la solidarité sont des valeurs que vous avez épinglé dans le discours des promus et je ne peux qu'applaudir. Les effets négatifs d'une



non-cohésion, d'une non-solidarité, d'un non-esprit inter-métiers, doivent nous faire comprendre, par l'absurde, la nécessité impérieuse d'un esprit de cohésion, de solidarité et d'intermétiers.

Enfin, je ne peux rester sur ces paroles d'encouragement pour un futur personnel épanouissant et tourné vers et avec les autres. Je veux vous exprimer, au nom de l'UCL, notre regret pour la saga des numéros Inami. Nous avons compris que vous avez vécu une crise aigüe et qui est devenue chronique. Vous avez vécu des sentiments de

profonde injustice mais nous avons essayé d'œuvrer pour des solutions. Maintenant que ce jour « d'happy day » est arrivé, il ne faut pas tourner la page sur ces problèmes vécus mais, avec foi dans l'avenir, continuons à nous battre contre les absurdités politiques.

Félicitations, merci à vos parents et bon vent pour un futur personnel épanouissant, basé sur le respect des autres, patients, collègues et tous les métiers qui sont autour du patient.



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

Chers nouveaux diplômés, je peux dire maintenant cher 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 tous les félicitations et ce indépendamment de votre grade. 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 reconnaissant, et je tiens à les remercier d'avoir confié leurs enfants à la faculté de médecine 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-même, 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 tenue 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 conscient à cet aspect important de votre futur métier. N'oubliez jamais que ce patient, ce malade souffrant doit être au centre de vos préoccupations de même que la pratique d'une médecine préventive malheureusement pas encore assez développée dans vos cursus.

Comme le soulignait déjà le Professeur JJ Rombouts dans son discours de proclamation en 2003, il y a 12 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 2015. Malgré tout cela, vous avez gardé un esprit de collaboration et d'amitié entre vous. Merci pour cela.

Ce n'est pas le lieu ni le moment de faire ici un long rappel historique des difficultés particulières que vous avez vécues cette année. Nous avons vécu, vous avez vécu une année particulièrement difficile. Ce fut une année de crise. La diversité des acteurs universitaires en communauté française, les différents niveaux de pouvoir politique communautaire et fédéral rendaient la communication particulièrement complexe et difficile à gérer.



Grâce à votre mobilisation, grâce à la mobilisation de vos parents, grâce à la mobilisation de la communauté universitaire, vous savez depuis décembre dernier, que vous aurez tous un numéro Inami cette année.

Pour terminer je voudrais formuler pour vous les vœux d'un bonheur très réel et espère que la fin de cette étape de formation soit le début de belles aventures professionnelles, familiales et privées.

Je voudrais aussi remercier tout particulièrement Madame Laurence Acreman et l'ensemble du comité organisateur donc l'AREC pour la préparation de cette proclamation.



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 €

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 ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, 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 événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) ; rare (≥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 gastro-intestinales** : 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** : œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème 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@fagg-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> **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 : C 05 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 : capacité, 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 MARCHE** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT 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

1. Nicolaidis et al. International Angiology, 2014 Vol 33 No 2
Grade system: 1B = strong recommendation based on moderate evidence



Votre partenaire en phlébologie

BENZODIAZÉPINES : STRATÉGIES ET PLACE EN 2015

N. Zdanowicz, D. Jacques, Ch. Reynaert, S. De Mesmaeker (1)

Benzodiazépines : strategies and usefulness in 2015

As from the 90s benzodiazepines (BZD) have been highly criticized. What place do they have in the 2015? What are the strict guidelines for their prescription and reasoned use?

Method

Literature review and clinical research on benzodiazepine use at Mont-Godinne University Hospital.

Results

In France and Belgium, benzodiazepine (BZD) use remains high. In 2013, among 16,821 hospitalizations, more than 1 out of 2 patients have been treated with BZDs. These figures show the magnitude of the gap between guidelines and clinical practice. The lack of sufficiently effective alternatives is, at least to some extent, responsible for this discrepancy. BZDs are still the cornerstone in the treatment of panic attacks, generalized anxiety, and drug detoxification.

Conclusion

Although the guidelines recommend antidepressants to be used as first-choice drugs for the treatment of anxiety disorders, it is still impossible to date to do without BZDs. Their rational use of BZDs should allow us to administer them with maximum effectiveness while reducing the risk of addiction and overall consumption.

What is already known about the topic?

The use of benzodiazepines is associated with a high risk of dependence and tolerance. These molecules are the most efficacious drugs in the management of anxiety disorders.

What does this article bring up for us?

This article seeks to provide guidelines for the rational use of benzodiazepines when deemed necessary.

KEY WORDS

Anxiety disorder,
benzodiazepines, treatment

À partir des années 1990, les benzodiazépines (BZD) ont été très décriées.

Quelle place ont-elles en 2015 ? Quelles sont les guidelines strictes et leurs emplois raisonnés ?

Méthode

Revue de la littérature et recherche clinique sur leur consommation au CHU Dinant Godinne

Résultat

La consommation des BZD en France et en Belgique reste élevée. En hôpital général, sur les 16.821 hospitalisations de 2013, plus de 1 patient sur 2 en reçoit. Ces fréquences montrent l'écart qui existe entre les guidelines et la pratique. L'absence d'alternative suffisamment efficace est responsable d'une part de ces chiffres. Les BZD gardent une place importante dans les traitements des crises d'angoisse, de l'anxiété généralisée et des sevrages.

Conclusion

Même si les guidelines placent les antidépresseurs en 1^{ère} ligne pour le traitement des troubles anxieux, il est encore aujourd'hui impossible de se passer des BZD. Un usage raisonné devrait en permettre un emploi au maximum d'efficacité, en réduisant le risque de dépendance et la consommation globale.

Que savons-nous à ce propos ?

Les benzodiazépines sont des molécules avec un haut risque de dépendance et d'accoutumance.

Ce sont les molécules les plus efficaces sur les symptômes anxieux.

Que nous apporte cet article ?

L'article tente de donner des lignes directrices pour un emploi raisonné de ces molécules quand elles sont incontournables.

INTRODUCTION

L'angoisse est un système d'alerte face aux dangers qui parfois dysfonctionne et devient pathologique. Deux types de dysfonctions peuvent être considérés: soit le système d'alarme se met en route trop facilement, soit la réaction d'alarme est disproportionnée par rapport au danger. L'exemple type de la 1^{ère} situation est le « trouble anxieux généralisé » (GAD *General Anxiety Disorder*) et la seconde les « phobies ». Dans le GAD, le sujet souffre quasi quotidiennement d'anxiété sans qu'il n'y ait de raisons clairement identifiées. Dans le cas des phobies (phobie des araignées, des orages,...), il y a une raison mais la réaction d'angoisse est disproportionnée. Entre ces deux cas de figure, se situent les attaques de panique. Celles-ci sont caractérisées par une première crise d'angoisse apparaissant suite à un déclencheur flagrant et souvent pertinent mais les crises suivantes surviennent sans raisons évidentes. Globalement dans notre société, on considère que 20 % des individus rentrent dans les critères d'un des troubles anxieux (1, 2, 3). Cinq à 10 % des individus ont déjà un trouble anxieux dès la fin de l'adolescence (4).

Durant toutes les années 1980, le traitement de choix était les benzodiazépines (BZD) mais la découverte du haut risque d'accoutumance et de dépendance ont relégué durant les années 1990 ces molécules à la place de traitement d'exception. Prescrire une BZD a pratiquement été identifié à de la mauvaise pratique. À la place, une série de molécules, en particulier les antidépresseurs ont tenté de démontrer leur efficacité, notamment dans le GAD. Au début des années 2000, les publications sur les effets comparés des psychotropes entre eux se sont multipliées. On possède donc aujourd'hui des comparaisons documentées d'effets des neuroleptiques entre eux ou des antidépresseurs (5). Malheureusement le nombre de publications concernant des comparaisons entre classes de molécules dans les troubles anxieux est nettement plus restreint que dans les deux autres domaines. Les comparaisons intra classes sont encore plus rares. En aigü et bien que certaines études montrent que les SSRI (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine), les SNRI (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline) et quelques TCA (Antidépresseurs Tri Cycliques) ont une efficacité (6), la majorité des praticiens prescrivent toujours des BZD. À notre connaissance, une seule molécule s'est risquée à se comparer aux BZD. L'étifoxine a été testée dans les troubles de l'adaptation avec anxiété et les auteurs ont conclu à la supériorité de l'alpazolam (7). Le choix de la BZD est évidemment facilité par les étoiles d'« Anseau » (8) mais il n'existe pas d'études « cout-efficacité » entre types de BZD. De même, dans le GAD s'il est conseillé de prescrire des SSRI ou des SNRI et ce bien qu'il n'existe pas, non plus, de comparaisons « cout-efficacité » entre ces différents types de traitements et les autres alternatives : SSRI-SNRI-buspirone- β -bloquant-neuroleptique... La majorité des études comparatives portent sur des comparaisons d'efficacité entre la paroxétine et l'escitalopram. L'étude la plus large est celle publiée par Baldwin *et al.* en 2004 (9). Si cette étude comprenait plus de 600 patients, elle n'a malheureusement

duré que 12 semaines. Les deux molécules sont supérieures au placebo et l'escitalopram s'avère plus efficace que la paroxétine. Il y eut également une revue en 2000 (10) comparant les SSRI et les TCA et une étude prospective en 2003 (11). La revue conclut à l'équivalence d'efficacité entre ces types de molécules ; l'étude, qui est une étude naturalistique en psychiatrie sur une centaine de patients ambulants, conclut à la supériorité des TCA. Il existe aussi une étude plus ancienne, d'une durée de 12 semaines, qui a comparé la clomipramine, la paroxétine et un placebo (12) dans le traitement des attaques de paniques. Cette étude conclut à l'équivalence d'efficacité de la clomipramine et de la paroxétine.

S'il est certain que la psychothérapie est une méthode de soin incontournable non seulement pour traiter les troubles anxieux mais aussi pour prévenir les rechutes (13, 14), quelle serait alors la place réelle et raisonnée des benzodiazépines aujourd'hui dans les troubles anxieux ?

MÉTHODE

Notre démarche a consisté en une revue de la littérature à propos de la place des BZD dans les troubles anxieux, à partir des banques de données PubMed, Medline, PsycINFO, PsycARTICLES. Les mots-clés suivants ont été employés : troubles anxieux, benzodiazépines, anxiolytique, traitement. Nous nous sommes également intéressés à la consommation des BZD dans notre hôpital universitaire, le CHU Dinant Godinne (413 lits et comprenant l'ensemble des services médicaux). Nous avons repris les consommations de tous les patients y ayant été hospitalisés entre le 01/01/2013 et le 31/12/2013 et auxquels des BZD ont été administrées (traitement régulier ou ponctuel confondus).

RÉSULTATS

Consommation globale en Belgique

Dans le top 5 des médicaments les plus vendus en Belgique et remboursés par l'INAMI, on retrouve les antidépresseurs et les neuroleptiques, les BZD n'y figurent pas puisqu'elles ne sont pas remboursées (15). Peu de chiffres de vente sont dès lors disponibles mais il semble que les BZD, comme en France, se retrouvent derrière les complexes vitaminés qui sont en tête des ventes libres (16). Cette classe comprend les somnifères et les anxiolytiques. La consommation de ces substances a augmenté de manière exponentielle jusqu'à la fin des années 1990, où le haut risque toxicomaniaque qu'elles engendrent a été reconnu par les différents pays. Depuis, des campagnes de prévention ont été mises en place contre l'abus de ces substances et surtout contre la banalisation de leur consommation. Si celle-ci s'est relativement stabilisée, elle reste cependant élevée avec près de 2 personnes sur 10 qui en consomment régulièrement.

Consommation en hôpital

Le recensement de la consommation des BZD montre que, parmi les 16.821 hospitalisations de 2013, 56.5 % (9.502) des patients ont reçu des BZD de tout type (ponctuellement ou de manière régulière): anxiolytique, hypnotique ou apparenté (17). La consommation de BZD à visée anxiolytique est nettement prédominante et représente 50.0 % (8.342) des hospitalisations.

Septante pour cent de ces patients ne consomment qu'une seule BZD, 22 % en prennent 2 et le reste des patients (8 %) plus de deux (de 3 à 8 BZD). La BZD de type anxiolytique la plus utilisée est l'alprazolam (34.3 %) suivie du lorazepam (14,84 %) et du prazepam (13,5 %). Six virgule trois pour cent des patients sous anxiolytiques sont hospitalisés en Médecine Psychosomatique, contre 93.7 % dans tous les autres services. Parmi les patients hospitalisés dans le service de Médecine Psychosomatique et prenant des BZD de type anxiolytique, 67.4 % des rapports de sortie contiennent le terme (et éventuellement le diagnostic) « angoisse », « anxiété » ou « anxieux ». Cette fréquence est de l'ordre de 10 % dans les autres services de soins.

Guidelines

Dans les guidelines « officiels » (18), la 1^{ère} ligne de traitement pour l'anxiété généralisée sont les SSRI bien que les BZD y ont toujours une place importante. Les algorithmes de traitement (19) leur gardent une indication tant durant la phase aiguë que dans le traitement à long terme, que cela soit en monothérapie ou adjoind à un antidépresseur (Figure 1).

À côté des guidelines, dans la pratique, la classe pharmacologique utilisée pour soulager rapidement et efficacement les patients anxieux reste celle des BZD (2, 20). L'utilisation la plus reconnue est celle des crises d'angoisses (trouble d'attaque de panique - TAP). Les TAP peuvent arriver de manière isolée ou pendant la phase d'installation d'un trouble anxieux généralisé (GAD), voire dans son décours sur fond d'un traitement antidépresseur adéquat. Les BZD sont également utilisées durant la phase d'installation d'un antidépresseur comme traitement de fond du GAD. Elles permettent un meilleur contrôle de l'anxiété en attendant que l'effet anxiolytique de l'antidépresseur fasse effet. Elles peuvent aussi agir sur la tension ressentie par certains patients au début d'un traitement par SSRI. Les BZD doivent idéalement être retirées graduellement lors de la réponse à l'antidépresseur.

Si les patients qui souffrent d'un GAD avec une forte comorbidité dépressive sont avant tout des indications d'antidépresseur, ceux, chez qui les symptômes dépressifs sont au second plan et sans antécédents d'abus de substances, sont des candidats pour un traitement au long cours par de faibles doses de BZD. Cela est également le cas si la réponse aux antidépresseurs est insuffisante ou s'il y a une intolérance. Enfin, il faut noter qu'il existe des patients qui

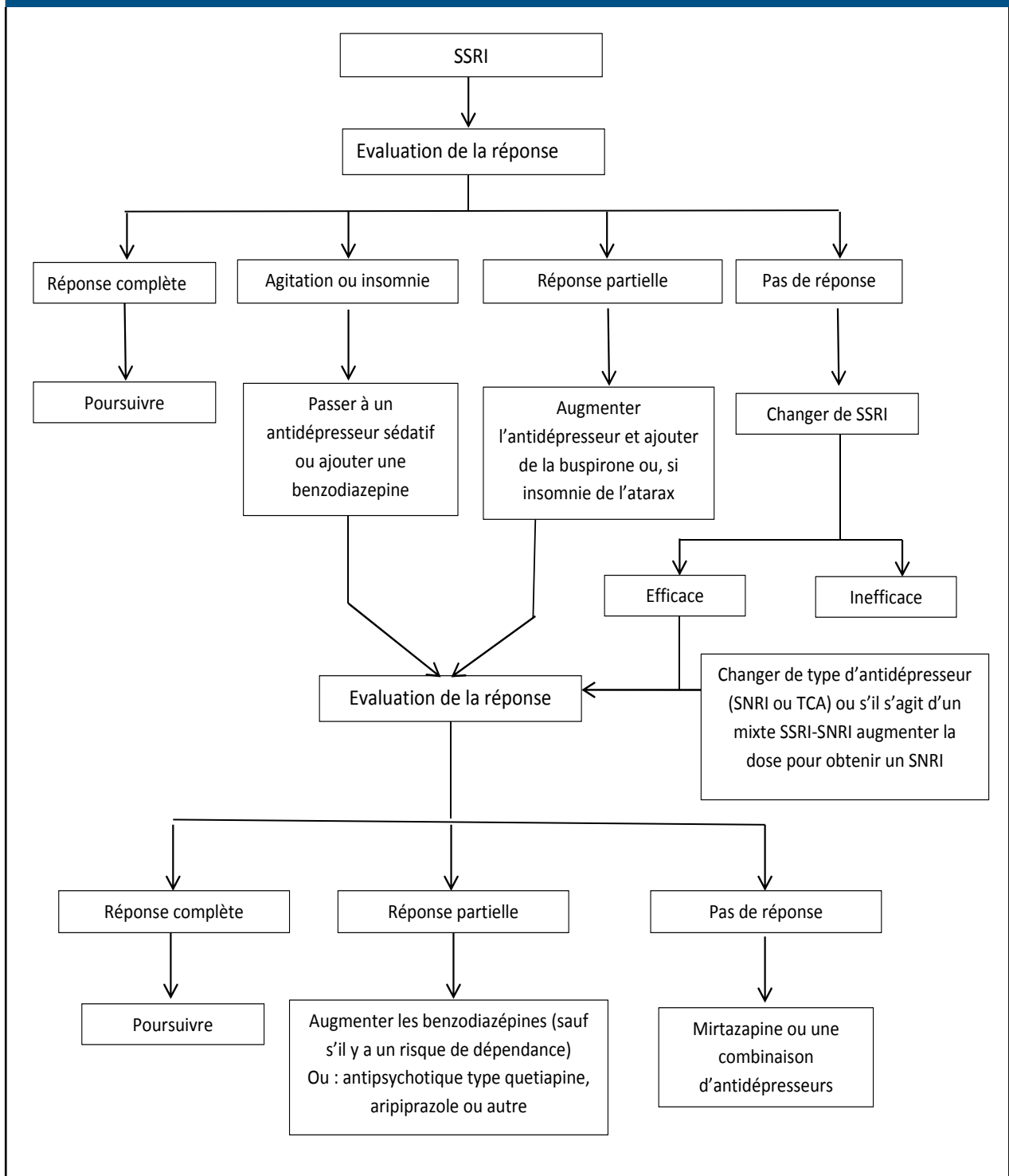
non seulement répondent bien à un traitement au long cours avec des BZD mais qui, en plus, ne présentent pas d'accoutumance et n'ont seulement qu'un syndrome de sevrage modéré à l'arrêt de la médication. Les risques de dépendance sont par ailleurs plus réduits dans les formes à libération prolongée plutôt que celles avec un pic sérique important. La seule forme vraiment conçue dans cette perspective est l'alprazolam « retard » (21). Inversement, les patients qui développent rapidement une tolérance, augmentent les doses sans avis médical ou montrent des symptômes de sevrage entre les prises, ne devraient pas être retenus comme candidat pour un traitement au long cours (22).

Une autre indication importante des BZD est celle des sevrages. Si les BZD de type « valium » sont employés pour les sevrages à l'alcool, la désintoxication aux BZD et aux morphiniques se fait plus souvent avec une BZD plus anxiolytique de type « alprazolam ». Dans ces cas, la forme en goutte est la plus appréciée des cliniciens et permet de réaliser un sevrage par paliers très petits et progressifs. Il faut néanmoins se méfier d'un surcroît de mortalité annoncé dans les sevrages à la méthadone. Dans les sevrages aux amphétamines et à leurs dérivés (NMDA, Ecstasy, Cocaïne,...), différents types de molécules, dont des BZD, ont été employés (23).

DISCUSSION

Si les BZD de type anxiolytique ne sont prescrites que dans la prise en charge des troubles anxieux et que la population hospitalisée dans notre hôpital représente la population générale, nous obtenons une prévalence des troubles anxieux de 50.0 % ! De même, les chiffres disponibles de la consommation auprès du grand public laissent craindre une large surconsommation. Ces chiffres sembleraient démontrer que certaines prescriptions se font pour des patients qui n'en requièrent pas, avec des associations de BZD qui ne se retrouvent pas dans les guides de bonnes pratiques. Face à ces données, on peut même raisonnablement se demander si les patients qui en ont réellement besoin en reçoivent. Quoi qu'il en soit, ces mauvaises pratiques participent à dénigrer l'emploi de ces molécules. Ceci ne serait pas si grave si nous disposions d'une autre arme pharmacologique aussi efficace, ce qui n'est pas le cas. Or, les réponses aux antidépresseurs, notamment, sont souvent incomplètes. Nous sommes donc obligés d'utiliser de vieilles molécules. La recherche dans le domaine a tellement été découragée par les États que nous avons peu d'espoir de voir arriver une nouvelle molécule. Pour toutes ces raisons, il nous faut donc employer, à bon escient, des molécules potentiellement toxicomanogènes. Non seulement pour le patient mais aussi dans l'espoir qu'une prescription raisonnée remplace l'évaluation de ces molécules à une juste mesure. Les étoiles d'Anseau permettent facilement de s'orienter dans le choix entre les plus sédatifs et les plus anxiolytiques. La substance la plus anxiolytique est certainement l'alprazolam. Cette molécule, outre sa

Figure 1: Algorithme de traitement dans l'anxiété généralisée.



spécificité pour les troubles aigus d'angoisse, se présente sous deux formes qui en rendent l'usage plus sûr dans les formes chroniques. Si la forme en goutte n'a jamais été renseignée pour limiter la dépendance, elle a toutefois cette réputation chez les cliniciens, ce qui lui laisse une place d'adjuvant dans les troubles chroniques. La forme « retard » présente un risque de dépendance moindre, non seulement pharmacologique mais aussi parce qu'elle désassocie angoisse et prise de médicament. Enfin, dans de nombreux sevrages, les BZD restent incontournables.

CONCLUSION

Même si les guidelines placent les antidépresseurs en 1ère ligne pour le traitement des troubles anxieux, dans la pratique courante il est encore aujourd'hui impossible de se passer des BZD. Un usage correct de ceux-ci devrait permettre à la fois de les utiliser au maximum de leur efficacité tout en réduisant le risque de dépendance ainsi que la consommation globale.

RÉFÉRENCES

1. Cadet-Taïrou A, Canarelli T, Escots S, Facy F, Lanfumey-Mongredien L, Lapeyre-Mestre M *et al.* *Médicaments psychotropes ; Consommations et pharmacodépendances*. INSERM, Paris, 2012; 1 : 1-118.
2. Bernier JP, Simard I. Mise à jour dans le traitement des troubles anxieux. *Pharmactuel* 2007; 40 : 204-217.
3. Epstein SA, Hicks D. Anxiety Disorders. In: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine*, Levenson JL ed, 251-270, American Psychiatric Publishing Inc., Washington DC, 2005.
4. Tassin C, Reynaert Ch, Zdanowicz N. Anxiety disorders in adolescence. *Psycho Danub* 2014; 26: 27-30.
5. Zdanowicz N, Jacques D, Reynaert C. Comparisons between psychotropic drugs: must the risk of side effects dictate our practices? *Acta Clin Belg* 2008; 63-3; 235-241.
6. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 21-27.
7. Stein DJ. Etifoxine Versus Alprazolam for the Treatment of Adjustment Disorder with Anxiety: a Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2015; 32:57-68.
8. Ansseau M. Les benzodiazépines. *Rev Med Liège*, 1996, 1, 70-77.
9. Baldwin D, Huusom A, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine compared to placebo in generalised anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 311-312.
10. Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 403: 39-49.
11. Faravelli C, Cosci F, Ciampelli M, Scarpato MA, Spiti R, Ricca V. A self-controlled, naturalistic study of selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Psychother Psychosom* 2003; 72:95-101.
12. Lecrubier Y., Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta psychiatrica Scand* 1997; 95: 153-160.
13. Girault N, Pélissolo A. Anxiety disorders in general medicine. Psychological approach of anxiety disorders: Information, support and psychotherapies. *Annales Medico-Psychol* 2003; 161, 260-264.
14. Abbass A, Kisely S, Rasic D, Town JM, Johansson R. Long-term healthcare cost reduction with Intensive Short-term Dynamic Psychotherapy in a tertiary psychiatric service. *J Psychiatr Res* 2015 Mar 25. pii: S0022-3956(15)00070-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.
15. INAMI, comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. *Tableaux de bord pharmaceutiques délivrances pharmaceutiques dans le secteur ambulatoire*. Institut National d'Assurance de Maladie et d'Invalidité, Bruxelles, 2013.
16. Cavalié P, Richard N, Canarelli T, Collin C, Courne MA, Delorme B *et al.* *Etats des lieux de la consommation de benzodiazépines en France*. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, Paris, 2013.
17. de Mesmaeker S, Zdanowicz N, Reynaert Ch, Jacques D. Role of benzodiazepines in the treatment of anxiety disorder in 2014. *Psychia Danub* 2014; 26: 23-26
18. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70 :32.
19. Roy-Byrne P, Craske MG, Sullivan G, *et al.* Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1921.
20. Gourion D. Les traitements médicamenteux des troubles anxieux. *Annales médico-psychol* 2003; 161; 255-259.
21. Mumford GK, PhD, Evans SM, Fleishaker JC, Gritliths RR. Alprazolam absorption kinetics affects abuse liability. *Clin Pharma Ther* 1995; 57: 356-365.
22. Cloos J-M., Bocquet V. Danger des benzodiazépines : risques connus et données récentes. *Rev Med Liège* 2013; 68 : 5-6 : 303-310.
23. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: A systematic clinical review. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.040>

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾. Université catholique de Louvain, Service de Psychosomatique, CHU Dinant Godinne | UCL Namur, Site de Godinne, B-5530 Yvoir

Correspondance

Pr. NICOLAS ZDANOWICZ

Université catholique de Louvain,
CHU Dinant Godinne | UCL Namur, Site de Godinne
Service de Psychosomatique
Avenue G. Thérassé 1
B-5530 Yvoir

DENOMINATION DU MEDICAMENT LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés LIPITOR 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).

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.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Hypercholestérolémie LIPITOR 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 IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol 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 de 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, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, 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 atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote Le traitement par LIPITOR 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 40mg d'atorvastatine 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 du LDL-cholestérol) 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 (LDL) fixés par les recommandations en vigueur.

Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez le sujet âgé 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 être mise en oeuvre seulement 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 est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

CONTRE INDICATIONS LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure 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

EFFETS INDESIRABLES : 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

Vous pensez LIPITOR® ?



SIMPLE !

Pour votre **profil***, prescrivez **LIPITOR®**



*lorsqu'il s'agit de produits remboursés avec alternative générique



A partir de mai 2015		
10 mg	28 cpr.	11,49€
	84 cpr.	19,48€
20 mg	28 cpr.	11,53€
	84 cpr.	33,14€
40 mg	84 cpr.	35,40€
80 mg	98 cpr.	27,03€

avec l'atorvastatine sont issues 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($\geq 1/100000$).

Infections et infestations Fréquent : nasopharyngite. Affections hémato-logiques et du système lymphatique Rare : thrombo-cytopenie. 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, douleurs abdominales hautes et basses, 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 : myalgies, arthralgies, 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 immunitaire. 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. 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. 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, 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 (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique La base de données cliniques 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 certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun $\geq 5,6$ mmol/l , IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PFIZER S.A.**, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : LIPITOR 10 mg, LIPITOR 20 mg et LIPITOR 40 mg : 23/06/1997. LIPITOR 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation : 21/01/2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2014 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

150337 - Avril 2015

Original et parmi les "Moins Chers"*



TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES ET RISQUE DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE DANS LE DIABÈTE: MÉTA-ANALYSE DE 198.930 PATIENTS INCLUS DANS 57 ÉTUDES RANDOMISÉES

M.P. Hermans MD PhD¹, S.A. Ahn², M.F. Rousseau MD PhD FACC FAHA²

Treatment of dyslipidemia and cardiovascular risk in diabetes: a meta-analysis of 198.930 patients included in 57 randomized studies

Diabetes is a major cardiovascular (CV) risk factor; its influence on the rate of occurrence of CV events during a clinical trial that includes a sub-cohort of diabetics has not been quantified. This work determined the extent to which diabetes at baseline, individually or at a sub-group level, increases residual CV risk during a randomized clinical trial. This meta-analysis reviewed landmark prospective lipid-lowering trials for which the proportions of diabetes at baseline were known, including studies having specifically reported results for their diabetic subgroups. The analysis allowed to formally quantify the linear relationship between the prevalence of diabetes at baseline and primary CV outcomes rates. The absolute residual CVD risk component associated with the presence of diabetes at inclusion can be easily predicted from these linear equations relating the prevalence of diabetes to various CV outcomes.

KEY WORDS

Diabetes, cardiovascular risk, statin, fibrate, clinical trial

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) majeur; son influence sur le taux de survenue d'événements CV au cours d'un essai clinique qui inclut une sous-cohorte de diabétiques n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation quantifiée. Ce travail a déterminé dans quelle mesure un diabète à l'inclusion, à titre individuel ou à un niveau de sous-groupe de patients, augmente le risque résiduel CV au cours d'un essai clinique randomisé. Cette méta-analyse a repris les critères principaux d'essais prospectifs-clés, pour lesquels la proportion de diabétiques à l'inclusion était connue, y compris les études ayant spécifiquement rapporté des résultats pour leurs sous-groupes de diabétiques. L'analyse a permis de quantifier formellement la relation linéaire entre la prévalence du diabète et les taux de maladies CV. La composante de risque CV absolu et relatif résiduel associé à la présence à l'inclusion de diabétiques peut ainsi être facilement prédite à partir d'équations linéaires mettant en relation la prévalence du diabète et différents critères de survenue d'événements CV.

RISQUE DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE LIÉE AU DIABÈTE

D'un bilan actualisé de la littérature disponible des grands essais cliniques randomisés (ECR) sur la gestion de la dyslipidémie dans le diabète, 57 études ont été sélectionnées: 48 essais interventionnels et 9 publications portant sur les sous-groupes diabétiques de ces études (SGD) (1-82). Cette méta-analyse a totalisé 198.930 patients, dont 65.558 souffraient de diabète sucré (DM). Pour être inclus dans cette sélection, les études devaient répondre aux critères suivants: avoir enrôlé uniquement des patients diabétiques, ou avoir publié des analyses pré-/post-hoc de leurs SGD respectifs. Les études ont également été sélectionnées du fait que la cohorte d'ensemble incluait une proportion élevée de patients DM (> 15%) et/ou un nombre absolu minimum de patients DM (> 100 au départ).

Les études et leurs SGD, leurs acronymes, et les références correspondantes sont reprises dans la **Table 1**. Ces essais hypolipémiants sont classés, dans la **Table 2**, selon l'ordre décroissant du nombre absolu de patients avec DM inclus. Cette table reprend également le pourcentage de patients diabétique, la classe de traitement hypolipémiant (THL) étudié, la catégorie de risque au départ en terme de maladie coronarienne (MC), soit prévention primaire (PP), prévention secondaire (SP); mixte (PP & SP); ou post-syndrome coronarien aigu (SCA)), et les composants du critère principal (*primary outcome* ou PO). Les composants de ce critère, définis selon le protocole de chacune des études, sont résumés selon une classification alphabétique dans la **Table 3**.

À l'exception de l'étude ACSIS [9], toutes les études étaient randomisées avec groupe contrôle. La majorité des essais testaient des THL par monothérapie avec statine ou fibrate (bras actifs) vs. placebo (bras comparateurs). Quelques essais

ont étudié une intervention hypolipémiante combinée [statine+fibrate; statine+ézétimibe], alors que STENO-2 était une intervention multifactorielle avec statine et/ou fibrate, avec la composante de THL utilisée dans le cadre d'une stratégie multifactorielle de réduction globale de facteurs de risque (FR) modifiables [73].

Les caractéristiques de base des ECR et des SGD (n=46.326 patients) sont décrites dans la **Table 4**, et ordonnées par valeur décroissante du taux initial en LDL-C. L'âge moyen à l'inclusion était de 60,3 ans et, les hommes représentaient la majorité des patients (> deux-tiers). Ces études ont été menées exclusivement chez des patients diabétiques de type 2 (DT2), ou dans des cohortes au sein desquelles les DT2 représentaient la grande majorité des diabétiques inclus. Toutefois, dans la plupart des études le type de diabète n'était toutefois pas mentionné dans les critères d'inclusion/exclusion, et la majorité des patients avec DM de ces études sont supposés, selon toute vraisemblance, avoir souffert de DT2, le sous-type de DM de loin le plus fréquent.

Les taux lipidiques de base de ces ECR n'atteignaient pas les cibles préconisées selon les recommandations actuelles de prise en charge des lipides et lipoprotéines chez des patients diabétiques (*voir infra*), avec des valeurs moyennes de non-HDL-C à 166 mg/dL; de LDL-C à 129 mg/dL; de HDL-C à 42 mg/dL, et de triglycérides (TG) à 180 mg/dL. La valeur moyenne de l'apolipoprotéine B₁₀₀ (apoB) était également au-delà des valeurs recommandées, à 115 mg/dL, sur la base de 8 études pour lesquelles cette donnée était disponible (SENDCAP; DAIS; SPARCL [SGD]; HPS-MRC/BHF [SGD]; FIELD; CARDS; PROVE-IT-TIMI22 [SGD]; et TNT [SGD]) [24; 28; 29; 32-34; 41; 65; 69; 72; 78]. Outre un taux élevé en LDL-C, l'observation récurrente d'un faible taux de HDL-C associé à des TG augmentés témoigne d'une prévalence élevée à l'inclusion de dyslipidémie athérogène (DA) chez ces DT2 (**Table 4**). De même, sur base des études dans lesquelles le niveau d'apoB a été mesuré, le rapport entre le taux de LDL-C et celui des apoB suggère un enrichissement en LDL petites et denses, anomalie caractéristique de la forme commune du DT2 [83-93].

Les taux d'événements des bras comparateurs des ECR et les méta-analyses d'études emblématiques des statines montrent que le risque de maladie cardiovasculaire (CV) dû à l'hypercholestérolémie chez les patients non diabétiques est proportionnel au niveau initial du LDL-C. Ceci est également le cas pour les patients atteints de DT2, ce risque étant toutefois majoré par rapport aux populations non diabétiques. Par ailleurs, l'augmentation du nombre de patients diabétiques à l'inclusion était associée à une incidence accrue d'événements coronariens majeurs, à la fois en PP et SP. La relation entre le pourcentage de patients diabétiques randomisés dans les bras contrôles et la survenue du PO était linéaire, les équations reliant la proportion de diabétiques à l'incidence des PO ayant une pente de 5% et de 11% pour les études mixtes de prévention (PP & PP/SP) et les études SP [**Figure 1**].

Les mécanismes physiopathologiques de cette augmentation du risque macrovasculaire sont néanmoins faiblement associés à l'hyperglycémie chronique, mais plutôt à des facteurs plus fondamentaux co-morbides au DT2 (résistance à l'insuline (IR), hyperinsulinémie, obésité, inactivité physique; syndrome métabolique (SM); hypertension artérielle; DA; stéato-hépatite non-alcoolique; et syndrome des apnées/hypopnées liées au sommeil [94-97].

Les taux de survenue du PO (par ordre décroissant) dans les bras comparateurs des études de SCA, SP, PP/SP et PP sont décrits dans la **Table 5**, tant en ce qui concerne les essais avec sous-populations diabétiques à l'inclusion que les études purement diabétiques ou concernant des SGD. Dans les essais de PP, le pourcentage de patients atteints de DM allait de 2 à 25%, avec des taux de PO annuels allant de 0,5% (MEGA); 0,8% (HHS); 0,9% (ASCOT-LLA) à 1,1% (AFCAPS/TexCAPS) [10; 11; 16; 38; 54]. Dans les études menées exclusivement chez des patients DM, le risque de MCV était nettement plus élevé, les taux de PO annuels étant situés au-delà de ceux des ECR correspondantes menées principalement chez des non-diabétiques, allant de 1,6% (DIS); 2,1% (HHS [SGD]); 2,3% (CARDS); 3,6% (ASCOT-LLA [SGD]); à 3,8% (ASPEN) [17; 18; 24; 30; 39].

Pour les essais avec données disponibles pour les SGD (**Table 5**), le taux de PO dans chacune des sous-études était systématiquement plus élevé que celui observé dans l'étude principale correspondante. Dans les études sur le SCA, le taux de PO était de 15,9% dans l'étude PROVE-IT-TIMI22 [SGD] contre 13,1% dans PROVE-IT-TIMI22 [étude principale] [64-66]. Dans les essais de SP, les taux de PO étaient de 10,1% dans GREACE [SGD] contre 8,3% dans GREACE [étude principale]; de 7,4% dans CARE [SGD] contre 2,6% dans CARE [étude principale]; de 7,1% dans VA-HIT [SGD] contre 4,3% dans VA-HIT [étude principale]; de 4,6% dans 4S [SGD] contre 2,1% dans 4S [étude principale]; et de 3,7% dans TNT [SGD] contre 2,2% dans TNT [étude principale] [2-4; 36; 37; 25-27; 74-81]. Dans les ECR de prévention mixte PP/SP, les taux de PO étaient de 10,8% dans AURORA [SGD] contre 7,8% dans AURORA [étude principale]; et de 5,2% dans HPS-MRC/BHF [SGD] contre 2,9% dans HPS-MRC/BHF [étude principale] [19; 20; 40; 41]. Enfin, dans les ECR de PP, les taux de PO étaient de 3,6% dans ASCOT-LLA [SGD] contre 0,9% dans ASCOT-LLA [étude principale]; et de 2,1% dans HHS [SGD] contre 0,8% dans HHS [étude principale] [16; 17; 38; 39].

BÉNÉFICES DES TRAITEMENTS CIBLANT LES LIPIDES DANS LE DIABÈTE

a. Statines et critères principaux

Les données d'ECR et de méta-analyses d'études marquantes ont clairement et de manière irréfutable établi que le risque de MCV causé par l'hypercholestérolémie est linéaire par rapport au niveau du LDL-C en début d'étude. De nombreux essais cliniques ont démontré l'efficacité des statines à réduire ce risque de MCV dans le cadre de la

Table 1. Trials on Lipid Management of CHD Risk

Acronym	References	Study name	Identifier	Pharmaceutical sponsor(s) / LLD(s) supplier
4D	1	Die Deutsche Diabetes Dialyse studie		Pfizer
4S	2-4	Scandinavian Simvastatin Survival Study		Merck
4S (substudy)	4	Scandinavian Simvastatin Survival Study (diabetes substudy)		Merck
A to Z	5	Aggrastat to Zocor		Merck
ACCORD-Lipid	6-8	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid arm	NCT00000620	Abbott; Amylin Ph.; AstraZeneca; Bayer; GSK; King Ph.; Merck; Novartis; NovoNordisk; SanofiAventis; Takeda
ACCORD-Lipid (AD subgroup)	7	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid arm (AD subgroup)	NCT00000620	same as above
ACSIS	9	Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys Data		
AFCAPS/TexCAPS	10, 11	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study		Merck
AIM-HIGH	12, 13	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes	NCT00120289	Abbott; Merck
ALERT	14	Assessment of Lescol in Renal Transplantation		Novartis
ALLHAT-LLT	15	Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial	NCT00000542	AstraZeneca; Bristol-Myers Squibb; Pfizer
ASCOT-LLA	16, 17	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm		Pfizer; Servier; Leo; Solvay
ASCOT-LLA (substudy)	17	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (diabetes substudy)		Pfizer; Servier; Leo; Solvay
ASPEN	18	Atorvastatin as Prevention of CHD Endpoints in patients with Non-insulin dependent diabetes mellitus		Pfizer
AURORA	19, 20	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events	NCT00240331	AstraZeneca
AURORA (substudy)	20	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (diabetes substudy)	NCT00240331	AstraZeneca
AVERT	21	Atorvastatin Versus Revascularization Treatment		Parke-Davis
BIP	22, 23	Bezafibrate Infarction Prevention		Boehringer Mannheim
CARDS	24	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	NCT00327418	Pfizer
CARE	25-27	Cholesterol and Recurrent Events		Bristol-Myers Squibb
CARE (substudy)	27	Cholesterol and Recurrent Events (diabetes substudy)		Bristol-Myers Squibb
DAIS	28, 29	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study		Fournier
DIS	30	Diabetes Intervention Study		VEB Berlin
Extended-ESTABLISH	31	Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis during Half a Year After Coronary Event		
FIELD	32-34	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	ISRCTN64783481	Fournier
FIELD (AD subgroup)	32, 33	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (AD subgroup)	ISRCTN64783481	Fournier
FIELD (MetS subgroup)	34	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (MetS subgroup)	ISRCTN64783481	Fournier
GISSI-Prevenzione	35	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico - Prevenzione		
GREACE	36, 37	Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation		
GREACE (substudy)	37	Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation - subgroup with diabetes		
HHS	38, 39	Helsinki Heart Study		Warner-Lambert
HHS (substudy)	39	Helsinki Heart Study (diabetes substudy)		Warner-Lambert

Table 1. Trials on Lipid Management of CHD Risk (continued)

Acronym	References	Study name	Identifier	Pharmaceutical sponsor(s) / LLD(s) supplier
HPS - MRC/BHF	40, 41	Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study		Merck
HPS - MRC/BHF (substudy)	41	Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study (diabetes substudy)		Merck
HPS2-THRIVE	42	Heart Protection Study - Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events	NCT00461630	Merck
IDEAL	43, 44	Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Trial	NCT00159835	Pfizer
IMPROVE-IT	45	IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial: Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes	NCT00202878	Merck; Shering Plough
JAPAN-ACS	46	Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome	NCT00242944	Kowa
LDS	47	Lipids in Diabetes Study		Bayer
LEADER	48, 49	Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction	ISRCTN41194621	Boehringer Mannheim
LIPID	50-52	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease		Bristol-Myers Squibb
LIPS	53	Lescol Intervention Prevention Study		Novartis
MEGA	54	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese	NCT00211705	Sankyo
MIRACL	55-57	Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering		Parke-Davis
PACT	58	Pravastatin in Acute Coronary Treatment		Bristol-Myers Squibb
Post-CABG (follow-up)	59, 60	Post Coronary Artery Bypass Graft Trial		Merck; Bristol-Myers Squibb
PROACTIVE	61, 62	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events		Takeda; Eli Lilly
PROSPER	63	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk		Bristol-Myers Squibb
PROVE- IT-TIMI 22	64-66	Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22		Bristol-Myers Squibb; Sankyo
PROVE- IT-TIMI 22 (substudy)	65	Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (diabetes substudy)		Bristol-Myers Squibb; Sankyo
REVEAL	67	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification	NCT01252953	Merck
REVERSAL	68	Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering	NCT00380939	Pfizer
SENDCAP	69	St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention study		Boehringer Mannheim
SHARP	70	Study of Heart and Renal Protection	NCT00125593	Merck; Shering Plough
SPARCL	71, 72	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels	NCT00147602	Pfizer
SPARCL (substudy)	72	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (diabetes substudy)	NCT00147602	Pfizer
STENO-2	73	STENO-2 Study	NCT00320008	Novo-Nordisk
TNT	74-78	Treating to New Targets study	NCT00327691	Pfizer
TNT (substudy)	78	Treating to New Targets (diabetes study)		Pfizer
VA-HIT	79-81	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial	NCT00283335	Parke-Davis
VA-HIT (substudy)	81	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (diabetes substudy)	NCT00283335	Parke-Davis
VA Cooperative Study Group	82	Veteran Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section		

AD: atherogenic dyslipidemia; LLD: lipid-lowering drug; MetS: metabolic syndrome

Table 2. Trials of lipid-lowering therapy by number of diabetic patients at inclusion

Acronym	Publication year	CHD risk	Patients (n)	Diabetes (n)	Diabetes (%)	Therapy	CHD-related outcomes *
FIELD	2005	PP & SP	9795	9795	100	fibrate	C; B + D + I + M
FIELD (MetS SS)	2009	PP & SP	8183	8183	100	fibrate	C; B + D + I + M
HPS - MRC/BHF	2002	PP & SP	20536	5963	29	statin	C; A + G
HPS - MRC/BHF (DSS)	2003	PP & SP	5963	5963	100	statin	E + B
ACCORD-Lipid	2010	PP & SP	5518	5518	100	fibrate	C; J + D
PROACTIVE	2005	SP	5238	5238	100	glitazone	C; A + J + H + M
LDS	ET	PP	4026	4026	100	statin/fibrate	C; K + P + J + M
ALLHAT-LLT	2002	PP & SP	10355	3638	35	statin	A
ACSIS	2012	ACS	8982	3063	34	fibrate	C; A + I + L + M
CARDS	2004	PP	2838	2838	100	statin	C; H + M + T
ASCOT-LLA	2003	PP	10305	2532	25	statin	J + G
ASCOT-LLA (DSS)	2005	PP	2532	2532	100	statin	B
ASPEN	2006	PP	2410	2410	100	statin	C; D + J + M + O + L
SHARP	2011	PP & SP	9270	2094	23	statin/ezet.	C; J + G + M
FIELD (AD subgroup)	2009	PP & SP	2014	2014	100	fibrate	C; B + D + I + M
MEGA	2006	PP	7832	1632	21	statin	C; I + L + M + P
TNT	2005	SP	10001	1501	15	statin	C; G + J + O + T
TNT (DSS)	2006	SP	1501	1501	100	statin	C; G + J + O + T
4D	2005	PP & SP	1255	1255	100	statin	C; D + J
AIM-HIGH	2011	SP	3414	1158	34	niacin	C; G + J + H + M
A to Z	2004	ACS	4497	1059	24	statin	C; D + J + H
IDEAL	2005	SP	8888	1057	12	statin	C; G + J + O
PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	2006	ACS	978	978	100	statin	C; A + I + L + M
ACCORD-Lipid (AD SS)	2010	PP & SP	941	941	100	fibrate	C; J + D
SPARCL	2006	SP	4731	794	17	statin	
SPARCL (DSS)	2011	SP	794	794	100	statin	
LIPID	1998	SP	9014	782	9	statin	G
VA-HIT	1999	SP	2531	769	30	fibrate	C; J + G
VA-HIT (DSS)	2002	SP	769	769	100	fibrate	C; J + G
DIS	1991	PP	761	761	100	fibrate	E
PROVE- IT-TIMI 22	2004	ACS	4162	734	18	statin	C; A + I + L + M
AURORA	2009	PP & SP	2776	731	26	statin	C; J + D
AURORA (DSS)	2011	PP & SP	731	731	100	statin	C; G + J
MIRACL	2001	ACS	3086	715	23	statin	C; A + J + O + L
PROSPER	2002	PP & SP	5804	623	11	statin	C; G + J
CARE	1998	SP	4159	586	14	statin	G + J
CARE (DSS)	1998	SP	586	586	100	statin	G + J + M
GISSI-Prevenzione	2000	SP	4271	582	14	statin	C; A + I
PACT	2004	ACS	3408	478	14	statin	C; A + I + L
DAIS	2001	PP & SP	418	418	100	fibrate	R
ALERT	2003	PP & SP	2102	396	19	statin	C; G + J + M
GREACE	2002	SP	1600	313	20	statin	C; A + J + L + Q + M
GREACE (DSS)	2003	SP	313	313	100	statin	C; A + J + L + Q + M
BIP	2000	SP	3090	309	10	fibrate	C; K + J + P
LEADER	2002	PP & SP	1568	268	17	fibrate	E
4S	1994	SP	4444	202	5	statin	A
4S (DSS)	1997	SP	202	202	100	statin	A
LIPS	2002	SP	1677	202	12	statin	C; G + J + M
SENDCAP	1998	PP	164	164	100	fibrate	
STENO-2	2008	PP & SP	160	160	100	statin/fibrate	A
AFCAPS/TexCAPS	1998	PP	6605	155	2	statin	C; E
HHS (DSS)	1992	PP	135	135	100	fibrate	C; K + J + G
VA Cooperative Study Group	1973	SP	532	128	24	fibrate	A + B
Post-CABG (FU)	2000	SP	1351	116	9	statin	C; D + J + M
HHS	1987	PP	4081	108	3	fibrate	C; K + J + G
REVERSAL	2004	SP	502	95	19	statin	R
JAPAN-ACS	2009	SP	252	74	29	statin	R
Extended-ESTABLISH	2010	ACS	180	66	37	statin	C; A + H
AVERT	1999	SP	341	52	15	statin	E
Total (n)			198930	65558			

* : see **Table 1** for acronyms description and **Table 3** for outcome categories. ACS: acute coronary syndrome; AD: atherogenic dyslipidemia; CHD: coronary heart disease; DSS: diabetes substudy; ET: early termination; ezet.: ezetimibe; FU: follow-up; MetS: metabolic syndrome; PP: primary prevention; SP: secondary prevention; SS: substudy.

Table 3. Outcomes classification

Categories	Description	code
Total mortality	all-cause death	A
CV composite	all CV events (including procedures)	B
	MACE	C
	CV death	D
Cardiac	total CHD / major coronary events	E
	nonfatal CHD	F
	cardiac death / fatal CHD	G
	ACS / ACE	H
	all MI	I
	nonfatal MI	J
	fatal MI	K
	unstable/hospitalization-requiring AP	L
	coronary revascularization (PCI or CABG)	M
	life-threatening arrhythmias	N
	resuscitation for cardiac arrest	O
	sudden death	P
	CHF	Q
Coronary imaging	angiographic CAD progression / change in coronary atheroma volume	R
Cerebrovascular	all major cerebrovascular events	S
	all stroke / TIA	T
	nonfatal stroke	U
	fatal stroke	V
	carotid revascularization	W
CV composite	non-CHD MACE	X
Other mortality	non-CHD CV death	Y
Peripheral	any PAD event (including revascularization and leg amputation)	Z

ACE/ACS: acute coronary event/syndrome; AP: angina pectoris; CABG: coronary artery bypass graft; CAD: coronary artery disease; CHD: coronary heart disease; CHF: congestive heart failure; CV: cardiovascular; MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; PAD: peripheral arterial disease; PCI: percutaneous coronary intervention; TIA: transient ischemic attack

PP et de la SP, la réduction du risque après l'abaissement du LDL-C étant parallèle à l'ampleur de la baisse obtenue en LDL-C, à la fois dans les populations non-diabétiques et diabétiques. La linéarité du risque et sa réduction par les statines sont également retrouvées pour le non-HDL-C et l'apoB. Les études sur l'effet bénéfique des statines sur le risque de coronaropathie sélectionnées pour cette analyse, représentaient un total de 20103 patients diabétiques suivis pendant une durée médiane de 4,0 ans. La moyenne sous traitement du LDL-C chez ces diabétiques a diminué de 81 mg/dl, soit une réduction absolue et relative de 48 mg/dl et de 36%, respectivement. En ce qui concerne les lipides non-LDL, la moyenne du HDL-C était sous statines de 46 mg/dl; celle du non-HDL-C de 114 mg/dl; et celle des TG de 144 mg/dl (**Table 6**).

Dans les bras actifs des ECR (n=10 077), 1638 évènements cumulés représentant le critère principal ont observés (5,3%/an), contre 2022 évènements (7,0%/an) dans les bras comparateurs (n=10026), avec un hazard ratio (HR) ajusté 0,76. En tant que classe, pour chaque mg/dL de diminution du LDL-C obtenue sous statines, le risque incident de MC a été réduit, en moyenne, de 0,5%, soit une diminution de 19,5% pour chaque diminution de 1 mmol/L du LDL-C. La réduction du risque absolu (RRA) dans les essais statines était en moyenne de 6,0%; la réduction du risque relatif (RRR) étant en moyenne de 25%. Le nombre nécessaire de sujets à traiter pendant 5 ans (NNT-5) pour prévenir

Table 4. Baseline characteristics of diabetes trials & substudies ranked by LDL-C at inclusion

Acronym	Patients (n)	Males (%)	White Caucasians (%)	Mean age (years)	Inclusion criteria	DM type	DM duration (years)	HbA1c (%)	Total C	non-HDL-C	apoB	LDL-C	HDL-C	TG
HHS (DSS)	135	100	most	49	non-HDL-C ≥200 mg/dL	T2DM	4.5		292	246	200	46	214	
GREACE (DSS)	313	56	most	55	prior MI or >70% stenosis ≥1-vessel; TC >100; TG <400 mg/dL	T2DM (92%)	10.5	7.5	271	236	189	35	221	
4S (DSS)	202	78	most	60	MI or angina; TC 213-309 mg/dL; TG < 221 mg/dL	DM			259	216	186	43	150	
SENDCAP	164	71	56	51	T2DM; no CV history	T2DM	5	9.5	223	184	131	142	39	198
CARE (DSS)	586	80	85	61	MI history; TC <240 mg/dL; LDL 115-174 mg/dL; TG <350 mg/dL	DM			206	168	136	38	164	
STENO-2	160	74	most	55	T2DM with microalbuminuria	T2DM	5.8	8.6	210	170	133	40	159	
DAIS	418	73	96	57	T2DM with CAD	T2DM	8.6	7.5	215	176	116	131	39	229
SPARCL (DSS)	794	61		64	diabetes and stroke or TIA	T2DM			208	162	134	131	46	155
ASCOT-LLA (DSS)	2532	76	90	64	T2DM with HBP; no CHD; ≥3 CV RFs	T2DM			205	159	128	46	168	
4D	1255	54	most	66	T2DM; ESRD on hemodialysis	T2DM	18	6.7	218	182	125	36	261	
HPS - MRC/BHF (DSS)	5963	70	most	62	diabetes	T2DM (90%)	27	7	220	179	110	124	41	204
LDS	4026	75	91	61	LDL-C 58-155 mg/dL; TG <400 mg/dL	T2DM	6	8	174	128	120	46	133	
FIELD	9795	63	most	62	T2DM; TC 116-251 mg/dL and TC/HDL-C ≥4 or TG 89-443 mg/dL	T2DM	5	6.9	195	152	97	119	43	173
CARDS	2838	68	95	62	T2DM; low or normal LDL-C; at least one of: DRP; albumin.; smoking; HBP	T2DM	8	7.9	207	153	117	117	54	173
PROACTIVE	5238	66	99	62	T2DM with macrovascular disease	T2DM	9.5	8.1	199	154	114	45	198	
ASPEN	2410	66	84	61	T2DM; LDL-C above contemporary guidelines	T2DM	8	7.8	194	147	113	47	147	
VA-HIT (DSS)	769		14	65	diabetes plus CHD; HDL-C ≤40 mg/dL; LDL-C ≤140 mg/dL	DM			172	141	108	31	166	
PROVE-IT-TIMI 22 (DSS)	978	72	85	60	post-ACS	DM			178	140	100	101	38	171
ACCORD-Lipid	5518	69	69	62	T2DM; high CV risk	T2DM	10	8.3	175	137	100	38	164	
AURORA (DSS)	731	66	76	65	DM patients with ESRD on chronic hemodialysis	DM			174	131	97	43	168	
TNT (DSS)	1501	73	89	63	DM and stable CHD; LDL-C <130 mg/dL	DM	8.5	7.4	175	130	113	96	45	171
Total	46326													
Mean		70.6		60.3			9.6	7.8	208	166	115	129	42	180

All lipid values in mg/dL. ACS: acute coronary syndrome; apoB: apolipoprotein B100; C: cholesterol; CAD: coronary artery disease; CHD: coronary heart disease; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DRP: diabetic retinopathy; DSS: diabetes substudy; ESRD: end-stage renal disease; HbA1c: glycated hemoglobin A1c; HBP: high blood pressure; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; MI: myocardial infarction; RFs: risk factors; T2DM: type 2 DM; TC: total cholesterol; TG: triglycerides (triacylglycerols); TIA: transient ischemic attack. See **Table 1** for acronyms definition and **Table 2** for primary outcomes description.

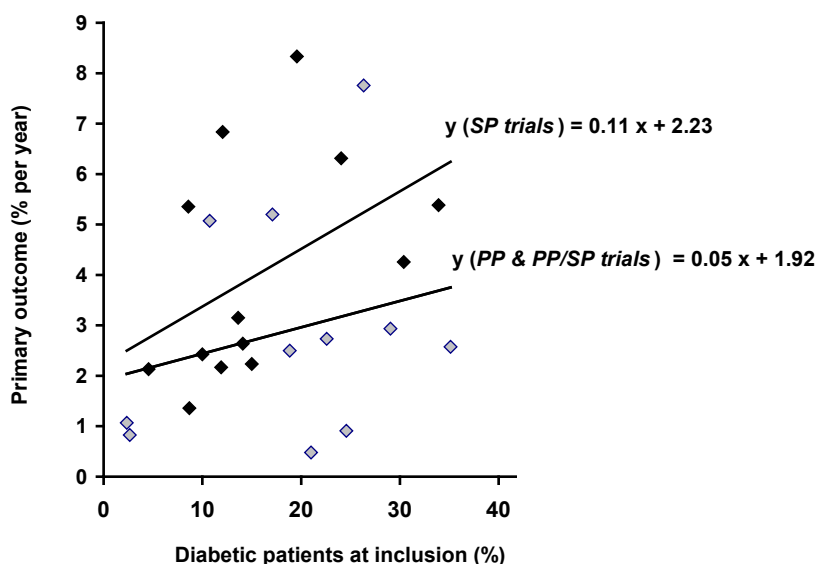


Figure 1. Relationship between proportion of diabetic patients at inclusion and primary outcome rates (*comparator arms*) of landmark lipid-lowering trials. The graph is based on the following data from primary prevention (PP); secondary prevention (SP; *solid diamonds*); or mixed primary and secondary prevention (PP/SP; *grey diamonds*) studies (AFCAPS/TexCAPS; ALERT; ALLHAT-LLT; ASCOT-LLA; AURORA; HHS; HPS-MRC/BHF; LEADER; MEGA; PROSPER and SHARP), and from secondary prevention (SP) studies (4S; AIM-HIGH; BIP; CARE; GISSI-Prevenzione; GREACE; IDEAL; LIPID; LIPS; Post-CABG (FU); TNT; VA Cooperative Study; and VA-HIT) See **Table 1** for acronyms definition and trials' references, and **Tables 2** and **3** for primary outcomes classification and description.

Table 5. Primary outcome rates (comparator arm), baseline atherogenic lipids & apoB from lipid-lowering trials

Trials with diabetic subpopulations at entry							Diabetes trials and diabetes substudies						
	Age (years)	Diabetes (%)	non-HDL-C	LDL-C	apoB	Primary outcome (% per year)	Age (years)	Diabetes (%)	non-HDL-C	LDL-C	apoB	Primary outcome (% per year)	
Acute coronary syndrome							Acute coronary syndrome						
ACSIS	63	34	168	96		75.0	PROVE-IT-TIMI 22 (DSS)	60	100	140	101	100	15.9
MIRACL	65	23	159	124	132	56.1							
PACT	61	14				15.5							
PROVE-IT-TIMI 22	58	18	143	106	102	13.1							
A to Z	61	24	146	112		7.7							
ESTABLISH (FU)	62	37	137	115	86	7.1							
Secondary prevention							Secondary prevention						
AVERT	59	15	179	143		13.9	GREACE (DSS)	55	100	236	189		10.1
GREACE	20	20	225	193		8.3	PROACTIVE	62	100	154	114		7.5
LIPS	60	12	162	131		6.8	CARE (DSS)	61	100	168	136		7.4
VA Cooperative Study	55	24				6.3	VA-HIT (DSS)	65	100	141	108		7.1
AIM-HIGH	64	34	111	74	83	5.4	4S (DSS)	60	100	216	186		4.6
Post-CABG (FU)	62	9	187	156		5.4	TNT (DSS)	63	100	130	96	113	3.7
VA-HIT	64	30	143	111	96	4.3							
GISSI-Prevenzione	60	14	183	152		3.1							
CARE	59	14	170	139		2.6							
BIP	60	10	177.4	148		2.4							
TNT	61	15	128	97	111	2.2							
IDEAL	62	12	151	122	119	2.2							
4S	59	5	214	188		2.1							
LIPID	62	9	182	150	133	1.4							
Primary & secondary prevention							Primary & secondary prevention						
AURORA	64	26	131	100	82	7.8	AURORA (DSS)	65	100	131	97		10.8
LEADER	68	17	172	131		5.2	4D	66	100	182	125		9.6
PROSPER	75	11	170	147		5.1	HPS - MRC/BHF (DSS)	62	100	179	124	110	5.2
HPS - MRC/BHF	29	29	187	131	114	2.9	STENO-2	55	100	170	133		3.8
SHARP	62	23	146	107	92	2.7	ACCORD-Lipid (AD)		100				3.7
ALLHAT-LLT	66	35	176	146		2.6	ACCORD-Lipid	62	100	137	100		2.4
ALERT	50	19	197	158		2.5	FIELD	62	100	152	119	97	1.2
Primary prevention							Primary prevention						
AFCAPS/TexCAPS	58	2	184	150		1.1	ASPEN	61	100	147	113		3.8
ASCOT-LLA	63	25	162	131		0.9	ASCOT-LLA (DSS)	64	100	159	128		3.6
HHS	47	3	223	189		0.8	CARDS	62	100	153	117	117	2.3
MEGA	58	21	184	157		0.5	HHS (DSS)	49	100	246	200		2.1
							DIS	46	100				1.6

All lipid measurements represent baseline values (in mg/dL). AD: atherogenic dyslipidemia subgroup; apoB: apolipoprotein B100; C: cholesterol; DSS: diabetes substudy; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein. See **Table 1** for acronyms definition and **Table 2** for primary outcomes description.

Table 6. Statins effects on lipids & apoB and primary outcome (ranked by LDL-C reduction) in diabetes trials & substudies

Acronym	Active arm (n)	Control arm (n)	Follow-up (years)	Therapy	Dosage (mg)	Control	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C	TG	apo B	delta LDL-C (mg)	delta LDL-C (%)	events active arm (n)	annual rate (%)	events control (n)	annual rate (%)	HR	95% CI	P	ARR (%)	RRR (%)	5-years NNT	
GREACE (DSS)	161	152	3	atorva	23.7	usual care	97	43	123	142		-92	-49	20	4.1	46	10.1	0.41	<0.0001	17.8	59	3		
4S (DSS)	105	97	5.4	simva	20-40	placebo	119	46	143	134		-67	-36	15	2.6	24	4.6	0.58	0.087	10.5	42.3	10		
4D	619	636	4	atorva	20	placebo	72					-53	-42	226	9.1	243	9.6	0.96	0.77-1.1	0.37	1.7	4.4	47	
SPARCL (DSS)	395	399	4.9	atorva	80	placebo	81	48	106	137		-50	-38											
ASCOT-LLA (DSS)	1258	1274	3.3	atorva	10	placebo	81	47	108	136		-47	-37	116	2.8	151	3.6	0.78	0.61-0.98	0.036	2.6	22.2	25	
CARDS	1428	1410	3.9	atorva	10	placebo	70	55	99	140	90	-47	-40	83	1.5	127	2.3	0.65	0.48-0.83	0.001	3.2	35.5	24	
PROVE-IT/TIMI 22 (DSS)	499	479	2	atorva	80	prava 40	57					-44	-44	142	14.2	152	15.9	0.88		0.28	3.3	10.3	12	
AURORA (DSS)	388	343	2.8	rosuva	10	placebo	54	45	83	146		-43	-39	85	7.8	104	10.8	0.72	0.51-0.90	0.008	8.4	27.7	7	
CARE (DSS)	282	304	5	prava	40	placebo	96	40	130	143		-40	-27	81	5.7	112	7.4	0.78		<0.0001	8.1	22	12	
HPS - MRC/BHF (DSS)	2978	2985	4.8	simva	40	placebo	89	41	136	177	84	-35	-28	601	4.2	748	5.2	0.81	0.19-0.30	<0.0001	4.9	19.5	20	
ASPEN	1211	1199	4	atorva	10	placebo	79	48	108	141		-34	-30	166	3.4	180	3.8	0.91	0.73-1.12	0.341	1.3	8.7	61	
TNT (DSS)	753	748	4.9	atorva	80	atorva 10	77	45	106	145		-19	-20	103	2.8	135	3.7	0.76	0.58-0.97	0.026	4.4	24.2	22	
Total (n = 20103)	10077	10026												1638		2022								
Mean			4.0				81	46	114	144		-48	-36		5.3		7.0	0.76			6.0	25	22	

All lipid measurements correspond to on-treatment values (in mg/dL). apoB: apolipoprotein B100; ARR: absolute risk reduction; atorva: atorvastatin; C: cholesterol; CI: confidence intervals; DSS: diabetes substudy; HDL: high-density lipoprotein; HR: hazard ratio; LDL: low-density lipoprotein; NNT: number-needed-to-treat; prava: pravastatin; rosuva: rosuvastatin; RRR: relative risk reduction; simva: simvastatin; TG: triglycerides (triacylglycerols). See **Table 1** for acronyms definition and **Table 2** for primary outcomes description.

la survenue d'un évènement principal s'élevait en moyenne à 22 patients. Le plus grand ARR observé pour une étude individuelle était celui de GREACE [SGD], à 18% [37], alors que le plus petit ARR était relevé dans ASCOT-LLA [SGD], à 2,6% [17]. Dans une étude réalisée uniquement auprès de patients diabétiques (CARDS) et dans six SGD (ASCOT-LLA [SGD]; AURORA [SGD]; CARE [SGD]; GREACE [SGD]; HPS-MRC/BHF [SGD]; et TNT [SGD]), les statines se sont avérées efficaces pour réduire la survenue du critère principal de CVD, tant en PP qu'en SP [17; 20; 24; 27; 37; 41; 78]. Ces sept études ont fourni des valeurs de NNT-5 qui sont pertinentes au plan clinique, allant de seulement 3 patients (GREACE [SGD]) à 25 patients (ASCOT-LLA [SGD]) (**Table 6**).

Considérant toutes les études interventionnelles avec SGD ayant étudié la capacité des statines à réduire le taux de survenue de MC chez des patients diabétiques, et compte tenu à la fois du niveau de LDL-C de référence (bras comparateur) et de celui obtenu sous THL (bras actif) par rapport aux taux annuel d'incidence du critère principal (**Figure 2a**), il existe une relation linéaire évidente, tant en PP qu'en SP, entre le taux du LDL-C et les évènements primaires:

$$PO / an = 0,018 \times LDL-C + 3,36$$

Cette association entre l'ampleur de la réduction du LDL-C sous statines et l'effet bénéfique CV relevé sous-tend ainsi les 2 aphorismes proposés: "the lower the better" et "lowest is best".

b. Fibrates et critères principaux

Sous fibrates, la médiane des taux de TG était de 147 mg/dl, ce qui correspond à des réductions moyennes absolues et relatives de 39 mg/dl et de 19%, respectivement. Toujours sous fibrates, le taux moyen du LDL-C était de 120 mg/dl; celui du HDL-C de 41 mg/dl; celui du non-HDL-C de 152

mg/dl; et celui de l'apoB de 108 mg/dl. Dans les bras actifs des études de fibrates (n = 8763), un total de 677 évènements du critère principal ont été relevés (2,1%/an), contre 778 évènements dans les bras comparateurs (2,9%/an) (n = 8797), le HR ajusté étant de 0,88.

En tant que classe, en assumant une linéarité de l'effet bénéfique des fibrates proportionnelle au taux de TG avant traitement, pour chaque mg/dL de diminution des TG, le HR de survenue d'une MC chez des diabétiques était réduit, en moyenne, de 0,36%, soit 32% pour chaque mmol/L de diminution des TG. La diminution du risqué absolu sous fibrates s'élevait à 4,0%, et celle du risque relatif à 22%, allant de 5% (ACCORD Lipid-[6-8]) à 11% (VA-HIT [SGD] [81]). La NNT-5 de patients diabétiques tout-venant, indépendamment de la présence d'une DA, était de 76 (**Table 7a**).

Dans deux essais (VA-HIT [SGD] et DAIS), et dans une étude avec analyse de sous-groupe pré-définie (ACCORD-Lipid [patients avec DA]), les agonistes de PPAR-α ont réduit de manière significative le taux de survenue du critère principal de MCV chez des diabétiques en PP et/ou en SP [6-8; 28; 29; 81]. Ces trois études apportent par conséquent une preuve évidente de la pertinence clinique de ce type d'intervention, sur la base des NNT-5, qui se chiffraient seulement à 10-18 patients (**Table 7a**). Les taux de survenue du critère principal des études interventionnelles et des SGD qui ont évalué la capacité des fibrates à réduire la MCV chez des diabétiques, sont illustrées sur la **Figure 2b**, en fonction des niveaux de TG de départ.

CLASSEMENT DES ÉTUDES EN FONCTION DE LA RÉDUCTION DES ÉVÈNEMENTS CV

L'efficacité de l'ensemble des THL sur la survenue du critère principal ou de critères spécifiques dans des cohortes et

des SGD, est illustrée dans la **Table 8**, par ordre décroissant de réduction observée du HR. En tout, 30 situations différentes avec réduction significative ($p < 0,05$) étaient observées (**Table 9**), STENO-2 n'étant pas reprise dans ce relevé en raison de son caractère multifactoriel (**Table 7b**) [73]. Au terme de cette méta-analyse, les cinq médicaments qui se sont avérés les plus efficaces à réduire le risque de MC chez des patients diabétiques étaient, par ordre décroissant [98,99]:

- Le **béza**fibrate pour la *MC totale* (HR 0,36; NNT-5: 8 patients) (SENDCAP) [69];
- L'**ator**vastatine pour la *coronaropathie fatale* (HR 0,38; NNT-5: 15 patients); pour le *critère principal* (HR 0,41; NNT-5: 3 patients) (GREACE [SGD]) [37]; pour l'*angor instable* (HR 0,42; NNT-5: 9 patients) (PROVE-IT TIMI22 [SGD]) [65]; pour l'*ensemble des événements CV* (HR 0,43; NNT-5: 4 patients); pour la *mortalité de toutes causes* (HR 0,48; NNT-5: 14 patients) (GREACE [SGD]) [37]; et pour la *MC dans son ensemble* (HR 0,49; NNT-5: 23 patients) (SPARCL [SGD]) [72];
- Le **féno**fibrate pour le *critère primaire* (HR 0,58) (DAIS) [28; 29];
- Le **gem**fibrozil pour la *coronaropathie fatale* (HR 0,59) (VA-HIT [SGD]) [81];
- La **sim**vastatine pour les *infarctus du myocarde non-fatals* (HR 0,64; NNT-5: 49 patients) (HPS-MRC/BHF [SGD]) [41].

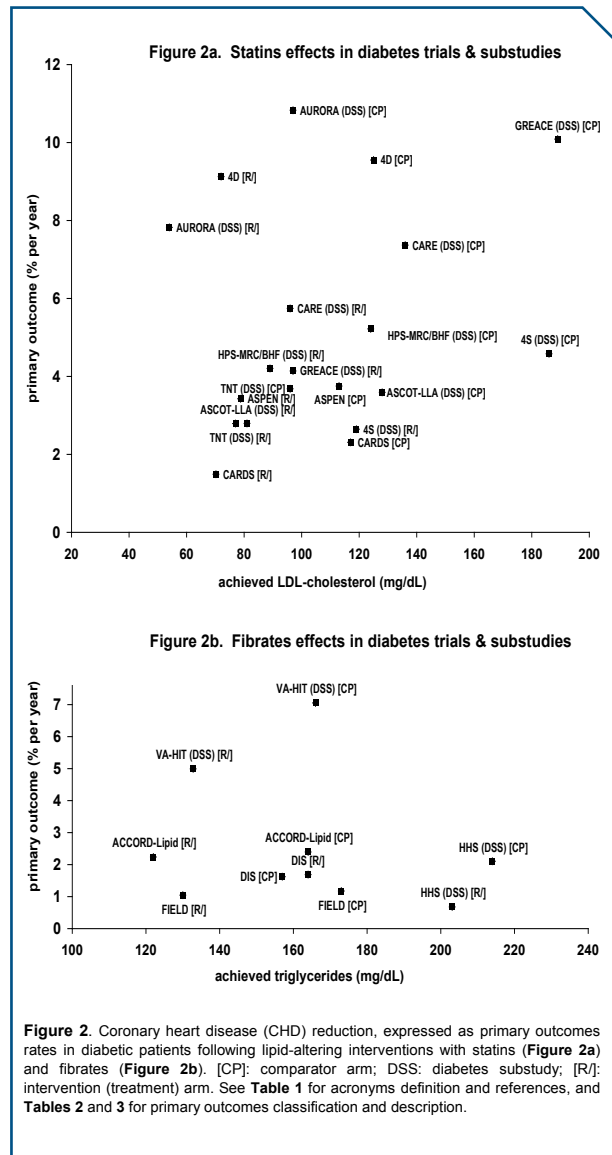


Figure 2. Coronary heart disease (CHD) reduction, expressed as primary outcomes rates in diabetic patients following lipid-altering interventions with statins (**Figure 2a**) and fibrates (**Figure 2b**). [CP]: comparator arm; DSS: diabetes substudy; [R]: intervention (treatment) arm. See **Table 1** for acronyms definition and references, and **Tables 2 and 3** for primary outcomes classification and description.

Table 7a. Fibrates effects on lipids & apoB and primary outcome (ranked by TG reduction) in diabetes trials & substudies

Acronym	Active arm (n)	Control arm (n)	Follow-up (years)	Therapy	Dosage (mg)	Control	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C	TG	apoB	delta TG (mg)	delta TG (%)	delta LDL-C (%)	delta HDL-C (%)	events active arm (n)	annual rate (%)	events control (n)	annual rate (%)	HR	95% CI	P	ARR (%)	RRR (%)	5-years NNT	
DAIS	207	211	3.3	fenofibrate	200	placebo	122	42	152	103	-78	-28	-4	8						0.58		0.02				
SENDCAP	81	83	5	bezafibrate	400	placebo	128	40	165	128	-70	-33	-10	6												
FIELD	4895	4900	5	fenofibrate	200	placebo	94	44	120	130	-43	-25	-21	2	256	1.0	288	1.2	0.89	0.75-1.05	0.16	0.6	11	154		
FIELD (MetS)	4080	4103																								
FIELD (AD)	1044	970																								
ACCORD-Lipid	2765	2753	4.7	fenofibrate	160	placebo	81	41	110	122	-42	-26	-19	8	291	2.2	310	2.4	0.93	0.79-1.08	0.32	0.7	6.5	128		
ACCORD-Lipid (AD)	485	456													60	2.6	80	3.7	0.71	0.52-0.96	0.032	5.2	29.5	18		
VA-HIT (DSS)	377	392	5.1	gemfibrozil	1200	placebo	108	33	135	133	-33	-20	0	5	96	5.0	141	7.1	0.71	0.53-0.88	0.004	10.5	29.2	10		
HHS (DSS)	59	76	5	gemfibrozil	1200	placebo	188	46	228	203	-11	-5	-6	1	2	0.7	8	2.1	0.32		0.19	7.1	67.8	14		
DIS	379	382	5	clofibrate	1600	placebo				164	7	4			32	1.7	31	1.6	1.04			-0.3	-4			
Total (n = 17560)	8763	8797													677		778									
Mean			4.7				120	41	152	147	108	-39	-19	-10	5		2.1		2.9	0.88*		4	22	76		

Table 7b. Effects on lipids and primary outcome of other intervention trials in T2DM

Acronym	Active arm (n)	Control arm (n)	Follow-up (years)	Therapy	Dosage (mg)	Control	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C	TG	delta TG (mg)	delta TG (%)	delta LDL-C (%)	delta HDL-C (%)	events active arm (n)	annual rate (%)	events control (n)	annual rate (%)	HR	95% CI	P	ARR (%)	RRR (%)	5-years NNT	
PROACTIVE	2605	2633	2.9	pioglitazone	15-45	placebo	112	43	144	159	-39	-20	-2	-4	514	6.8	572	7.5	0.91	0.80-1.02	0.095	2	9.2	29	
STENO-2	80	80	13.3	statin-fibrate**		usual care	83	47	112	115	-44	-28	-38	18	24	2.3	40	3.8	0.60	0.32-0.89	0.02	20	40	13	
Total (n = 5398)																									

All lipid measurements correspond to on-treatment values (in mg/dL). * : AD and MetS subgroups excluded; ** : as part of a multiple intervention on modifiable cardiovascular risk factors; AD: atherogenic dyslipidemia subgroup; apoB: apolipoprotein B100; ARR: absolute risk reduction; C: cholesterol; CI: confidence intervals; DSS: diabetes substudy; HDL: high-density lipoprotein; HR: hazard ratio; LDL: low-density lipoprotein; MetS: metabolic syndrome subgroup; NNT: number-needed-to-treat; RRR: relative risk reduction; T2DM: type 2 diabetes mellitus; TG: triglycerides (triacylglycerols). See **Table 1** for acronyms definition and **Table 2** for primary outcomes description.

Table 8. Lipid interventions efficacy on CHD outcomes in diabetes trials and substudies, ranked by efficacy (HR)

Drug(s)	Dosage (mg)	Acronym	Outcome	HR	P	5-years NNT	Drug(s)	Dosage (mg)	Acronym	Outcome	HR	P	5-years NNT
simvastatin	20-40	4S (DSS)	all MI	0.27		6	pravastatin	40	CARE (DSS)	total CHD	0.77	0.05	7
gemfibrozil	1200	HHS (DSS)	primary	0.32	0.19	14	atorvastatin	10	ASCOT-LLA (DSS)	primary	0.78	0.036	25
bezafibrate	400	SENDAP	total CHD	0.36	0.01	8	pravastatin	40	CARE (DSS)	primary	0.78	<0.0001	12
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	fatal CHD	0.38	0.042	15	gemfibrozil	1200	VA-HIT (DSS)	nonfatal MI	0.78	0.17	
statin-fibrate		STENO-2	all MI	0.38		16	atorvastatin	80	TNT (DSS)	nonfatal MI	0.79	0.202	
atorvastatin	10	CARDS	fatal MI	0.39		91	atorvastatin	80	TNT (DSS)	all CV death	0.79	>0.05	71
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	primary	0.41	<0.0001	3	atorvastatin	20	4D	PCI / CABG	0.79		33
atorvastatin	80	PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	UAP	0.42	0.003	9	fenofibrate	200	FIELD	PCI / CABG	0.80	0.003	66
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	primary	0.43	0.0001	4	simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	primary	0.81	<0.0001	20
statin-fibrate		STENO-2	all CV death	0.47	0.04	21	atorvastatin	80	TNT (DSS)	total CHD	0.81		40
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	all-cause mortality	0.48	0.049	14	simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	fatal CHD	0.81	0.02	63
atorvastatin	80	SPARCL (DSS)	total CHD	0.49	0.01	23	atorvastatin	10	ASPEN	sudden death	0.81		230
bezafibrate	400	SENDAP	all MI	0.51	0.33	43	fenofibrate	200	FIELD (AD)	all CV events	0.82	0.005	30
statin-fibrate		STENO-2	all CV events	0.52		9	pravastatin	40	CARE (DSS)	nonfatal MI	0.82		45
pravastatin	40	CARE (DSS)	fatal MI	0.54		47	atorvastatin	20	4D	fatal CHD	0.83	0.08	21
statin-fibrate		STENO-2	PCI / CABG	0.56		30	atorvastatin	80	TNT (DSS)	all CV events	0.85	0.044	22
simvastatin	20-40	4S (DSS)	all-cause mortality	0.58	0.087	10	fenofibrate	160	ACCORD-Lipid	all CV death	0.86	0.26	168
simvastatin	20-40	4S (DSS)	primary	0.58	0.087	10	atorvastatin	80	PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	primary	0.88	0.28	12
fenofibrate	200	DAIS	primary	0.58	0.02		pravastatin	40	CARE (DSS)	UAP	0.89		44
gemfibrozil	1200	VA-HIT (DSS)	fatal CHD	0.59	0.02		fenofibrate	200	FIELD	primary	0.89	0.16	154
statin-fibrate		STENO-2	primary	0.60	0.02	13	fenofibrate	200	FIELD	all CV events	0.90	0.035	69
statin-fibrate		STENO-2	all-cause mortality	0.60	0.02	13	fenofibrate	200	FIELD (MetS)	all CV events	0.90	0.052	68
atorvastatin	10	CARDS	nonfatal MI	0.60		67	pioglitazone	15-45	PROACTIVE	nonfatal MI	0.90		129
fenofibrate	200	DAIS	all CV death	0.61		72	pioglitazone	15-45	PROACTIVE	primary	0.91	0.095	29
fenofibrate	200	DAIS	PCI / CABG	0.62		12	fenofibrate	160	ACCORD-Lipid	all-cause mortality	0.91	0.33	137
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	nonfatal MI	0.64	0.0002	49	atorvastatin	20	4D	nonfatal MI	0.91	0.42	72
atorvastatin	10	CARDS	primary	0.65	0.001	24	atorvastatin	10	ASPEN	primary	0.91	0.341	61
simvastatin	20-40	4S (DSS)	fatal CHD	0.65	0.242	18	clofibrate	1600	DIS	all-cause mortality	0.92		415
simvastatin	20-40	4S (DSS)	total CHD	0.65	0.015	5	pioglitazone	15-45	PROACTIVE	all-cause mortality	0.92		131
atorvastatin	10	CARDS	ACS	0.65		41	fenofibrate	160	ACCORD-Lipid	nonfatal MI	0.93	0.39	188
atorvastatin	80	SPARCL (DSS)	all CV events	0.67	0.01	11	fenofibrate	160	ACCORD-Lipid	primary	0.93	0.32	128
pioglitazone	15-45	PROACTIVE	ACS	0.67		74	fenofibrate	160	ACCORD-Lipid	total CHD	0.94	0.26	115
fenofibrate	200	DAIS	all-cause mortality	0.68		48	pioglitazone	15-45	PROACTIVE	all CV death	0.94		200
simvastatin	20-40	4S (DSS)	PCI / CABG	0.69	0.265	17	atorvastatin	20	4D	sudden death	0.95		131
atorvastatin	10	CARDS	PCI / CABG	0.70		107	atorvastatin	20	4D	all-cause mortality	0.95	0.33	34
fenofibrate	161	ACCORD-Lipid (AD)	primary	0.71	0.032	18	atorvastatin	80	PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	all-cause mortality	0.95	0.75	200
pravastatin	40	CARE (DSS)	PCI / CABG	0.71	0.04	9	atorvastatin	20	4D	primary	0.96	0.37	47
gemfibrozil	1200	VA-HIT (DSS)	primary	0.71	0.004	10	atorvastatin	10	ASPEN	PCI / CABG	0.97		335
atorvastatin	10	CARDS	all CV events	0.71	0.001	20	pravastatin	40	CARE (DSS)	fatal CHD	0.97		340
atorvastatin	20	4D	fatal MI	0.72		54	clofibrate	1600	DIS	fatal CHD	1.01		NA
rosuvastatin	10	AURORA (DSS)	primary	0.72	0.008	7	pioglitazone	15-45	PROACTIVE	PCI / CABG	1.01		NA
atorvastatin	10	CARDS	all-cause mortality	0.73	0.059	51	atorvastatin	10	ASPEN	all CV death	1.02		NA
atorvastatin	10	ASPEN	all MI	0.74	0.1	55	atorvastatin	10	ASPEN	UAP	1.02		NA
rosuvastatin	10	AURORA (DSS)	fatal CHD	0.74		5	atorvastatin	80	SPARCL (DSS)	all-cause mortality	1.03	0.82	NA
atorvastatin	80	TNT (DSS)	fatal CHD	0.74	0.203		clofibrate	1600	DIS	primary	1.04		NA
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	total CHD	0.74	<0.0001	29	clofibrate	1600	DIS	all MI	1.07		NA
atorvastatin	80	PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	all MI	0.75	0.11	13	atorvastatin	80	TNT (DSS)	all-cause mortality	1.09		NA
atorvastatin	80	TNT (DSS)	primary	0.76	0.026	22	fenofibrate	200	DAIS	UAP	1.09		NA
fenofibrate	200	FIELD	nonfatal MI	0.76	0.01	100	fenofibrate	200	FIELD	all-cause mortality	1.10	0.18	NA
fenofibrate	200	DAIS	all MI	0.76		49	fenofibrate	200	FIELD	all CV death	1.10	0.41	NA
atorvastatin	10	CARDS	UAP	0.77		527	fenofibrate	200	FIELD	fatal CHD	1.18	0.22	NA
atorvastatin	10	ASCOT-LLA (DSS)	all CV events	0.77	0.036	24	atorvastatin	10	CARDS	sudden death	2.47		NA
pravastatin	40	CARE (DSS)	all MI	0.77		27							

ACS: acute coronary event/syndrome; CABG: coronary artery bypass graft; CHD: coronary heart disease; CV: cardiovascular; DSS: diabetes substudy; HR: hazard ratio; MI: myocardial infarction; NA: not applicable (HR >1.00); NNT: number-needed-to-treat; PCI: percutaneous coronary intervention; UAP: unstable angina pectoris. See Table 1 for acronyms definition & references.

Table 9. Ranking lipid interventions effectiveness on CHD in diabetic patients

Drug(s)	Dosage (mg)	Acronym	Outcome	HR	P	5-years NNT
bezafibrate	400	SENDAP	total CHD	0.36	0.01	8
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	fatal CHD	0.38	0.042	15
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	primary	0.41	<0.0001	3
atorvastatin	80	PROVE- IT-TIMI 22 (DSS)	UAP	0.42	0.003	9
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	all CV events	0.43	0.0001	4
atorvastatin	23.7	GREACE (DSS)	all-cause death	0.48	0.049	14
atorvastatin	80	SPARCL (DSS)	total CHD	0.49	0.01	23
fenofibrate	200	DAIS	primary	0.58	0.02	
gemfibrozil	1200	VA-HIT (DSS)	fatal CHD	0.59	0.002	
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	nonfatal MI	0.64	0.0002	49
atorvastatin	10	CARDS	primary	0.65	0.001	24
simvastatin	20-40	4S (DSS)	total CHD	0.65	0.015	5
atorvastatin	80	SPARCL (DSS)	all CV events	0.67	0.01	11
fenofibrate	161	ACCORD-Lipid (AD)	primary	0.71	0.032	18
pravastatin	40	CARE (DSS)	PCI / CABG	0.71	0.04	9
gemfibrozil	1200	VA-HIT (DSS)	primary	0.71	0.004	10
atorvastatin	10	CARDS	all CV events	0.71	0.001	20
rosuvastatin	10	AURORA (DSS)	primary	0.72	0.008	7
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	total CHD	0.74	<0.0001	29
atorvastatin	80	TNT (DSS)	primary	0.76	0.026	22
fenofibrate	200	FIELD	nonfatal MI	0.76	0.01	100
atorvastatin	10	ASCOT-LLA (DSS)	all CV events	0.77	0.036	24
atorvastatin	10	ASCOT-LLA (DSS)	primary	0.78	0.036	25
pravastatin	40	CARE (DSS)	primary	0.78	<0.0001	12
fenofibrate	200	FIELD	PCI / CABG	0.80	0.003	66
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	primary	0.81	<0.0001	20
simvastatin	40	HPS - MRC/BHF (DSS)	fatal CHD	0.81	0.02	63
fenofibrate	200	FIELD (AD)	all CV events	0.82	0.005	30
atorvastatin	80	TNT (DSS)	all CV events	0.85	0.044	22
fenofibrate	200	FIELD	all CV events	0.90	0.035	69

CABG: coronary artery bypass graft; CHD: coronary heart disease; CV: cardiovascular; DSS: diabetes substudy; HR: hazard ratio; MI: myocardial infarction; NNT: number-needed-to-treat; PCI: percutaneous coronary intervention; UAP: unstable angina pectoris. See Table 1 for acronyms definition & references.

RÉFÉRENCES

1. Wanner C, Krane V, März W, *et al.*, the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. Kjekshus J, Pedersen TR, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reducing the risk of coronary events: Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64C-68C.
4. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, *et al.*, the 4S Study Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
5. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, *et al.*, the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1307-16.
6. The ACCORD Study Group. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: Design and Methods. *Am J Cardiol* 2007;99: 21j-33j.
7. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
8. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol* 2011;6:9-20.
9. Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ, *et al.* Cardiovascular events in patients received combined fibrates/statin treatment versus statin monotherapy: acute coronary syndrome Israeli Surveys Data. *Plos One* 2012;7:e35298.
10. Downs JR, Beere PA, Whitney E, *et al.* Design & rationale of the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 1997;80:287-93.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, *et al.*, the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results from AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
12. The AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Baseline characteristics of study participants. The atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on global health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011;161:538-43.
13. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
14. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, *et al.*, the ALERT Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, *et al.*, the ASCOTT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
17. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, *et al.*, the ASCOTT Investigators. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
18. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, *et al.*, the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
19. Felström BC, Jardine AG, Schmeider RE, *et al.*, the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
20. Holdaas H, Holme I, Schmeider RE, *et al.*, the AURORA Study Group. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1335-41.
21. Pitt B, Waters D, Brown WV, *et al.*, the AVERT Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
22. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
23. Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A, *et al.* Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate. 16-year mortality follow-up of the Bezafibrate Infarction Prevention Trial. *Arch Intern Med* 2009;169:508-14.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.*, the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al.*, the CARE Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
26. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, *et al.*, the CARE Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:140-6.
27. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, *et al.*, the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.

RÉFÉRENCES

28. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
29. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, *et al.*, the DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-7.
30. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, *et al.* Diabetes Intervention Study. Multi-Intervention Trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:308-17.
31. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, *et al.* Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210:497-502.
32. The FIELD Study Investigators. Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:13.
33. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
34. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, *et al.*, the FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
35. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J* 2000;1:810-20.
36. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, *et al.*, Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr med Res Opin* 2002;18:220-8.
37. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, *et al.*, the GREACE Study Collaborative Group: Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. A subgroup analysis of the GREACE Study. *Angiology* 2003;54:679-90.
38. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, *et al.*, Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
39. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, *et al.* Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
40. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
42. HPS2-THRIVE. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00461630. Study design and status available at: <http://www.clinicaltrials.gov>.
43. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, *et al.*, the IDEAL Study Group. Design and baseline characteristics of the incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering study. *Am J Cardiol* 2004;94:720-4.
44. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, *et al.*, the IDEAL Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
45. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, *et al.*, the IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of Ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
46. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.*, the Japan-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. A multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302.
47. Price HC, Clarke PM, Gray AM, Holman RR. Life expectancy in individuals with type 2 diabetes: Implications for annuities. *Med Decis Making* 2010;30:409-14.
48. Meade TW, the MRC General Practice Research Framework and Participating Vascular Clinics. Design and intermediate results of the Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) trial of bezafibrate in men with lower extremity arterial disease. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:195-204.
49. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J, on behalf of MRC General Practice Research Framework. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
50. The Lipid Study Group: Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;76:474-9.
51. The Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
52. The Lipid Study Group: Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002;359:1379-87.
53. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, *et al.*, the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.

RÉFÉRENCES

54. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, *et al.*, for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
55. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, *et al.* Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:578-81.
56. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.*, The MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-18.
57. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, *et al.* High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890-6.
58. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, *et al.*, the PACT Investigators: Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 48:e1-8.
59. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
60. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, *et al.*, the Post CABG Investigators. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation* 2000;102:157-65.
61. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, *et al.*, the PROActive Study Group. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROActive). *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, *et al.*, the PROActive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
63. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.*, the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
64. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.*, the PROVE-IT-TIMI22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
65. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE-IT-TIMI22 trial. *Eur Hear J* 2006;27:2323-9.
66. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, *et al.*, the PROVE-IT-TIMI22 Investigators: Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-30.
67. REVEAL - Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification Clinical-Trials.gov identifier: NCT01252953. Study design and status available at: <http://www.clinicaltrials.gov>.
68. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, *et al.*, the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
69. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, *et al.*, the SENDCAP Study Group. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) study. *Diabetes Care* 1998;21:641-8.
70. Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.*, the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
71. The SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
72. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, *et al.*, the SPARCL Investigators. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome. Secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011;68:1245-51.
73. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
74. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, *et al.*, the TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to new targets (TNT) study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:145-8.
75. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *et al.*, the TNT Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
76. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, *et al.*, the TNT Investigators. Effect on intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131-9.
77. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, *et al.*, the TNT Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
78. Shepherd J, Barter P, Carmena R, *et al.*, the TNT Investigators. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-6.
79. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, *et al.*, the VA-HIT Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
80. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, *et al.*, the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
81. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, *et al.*, the VA-HIT Study Group. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.

RÉFÉRENCES

82. The Veterans Administration Cooperative Study Group. The treatment of cerebrovascular disease with clofibrate. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, *Neurology Section Stroke* 1973;4:684-93.
83. Fruchart J-C, Sacks F, Hermans MP, et al. Executive statement: the Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A condensed position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-35.
84. Fruchart J-C, Sacks F, Hermans MP, et al. for the Residual Risk Reduction Initiative. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(suppl):1-34.
85. Hermans MP. Impact of fenofibrate on type 2 diabetes patients with features of the metabolic syndrome: subgroup analysis from FIELD. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:112-8.
86. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP. Implications of the ACCORD lipid study : perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *Curr Med Res Opin* 2010;26:1793-7.
87. Hermans MP, Fruchart JC. Reducing residual vascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: where do we go from here? *Clinical Lipidology* 2010;5:811-26.
88. Hermans MP, Fruchart JC. Reducing vascular events risk in patients with dyslipidaemia: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2:307-23.
89. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Residual vascular risk in T2DM: the next frontier. In: *Recent Advances in the Pathogenesis, Prevention and Management of Type 2 Diabetes and its Complications*. Editor: Mark B. Zimering, Intech, Rijeka (Croatia) 2011; pp 45-66.
90. Hermans MP, Sacks F, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B₁₀₀ measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:20.
91. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Log(TG)/HDL-C is related to both residual cardiometabolic risk and β -cell function loss in type 2 diabetes males. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:88.
92. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, β -cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids Health Dis* 2012;11:132.
93. Querton L, Buysschaert M, Hermans MP. Hypertriglyceridemia and residual dyslipidemia in statin-treated, high-risk diabetic patients achieving very-low plasma LDL-cholesterol levels. *J Clin Lipidol* 2012;6:434-42.
94. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Cardiometabolic phenotype and UKPDS risk in male type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnoea. *Diab Metab Syndr* 2009;3:50-4.
95. Hermans M. Diabetes and the endothelium. *Acta Clin Belg* 2007;62:97-101.
96. Hermans MP. Diabetic macro- and microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4(Suppl 2):7-11.
97. Hermans MP, Ahn SA, Gruson D, Rousseau MF. The metabolic syndrome phenotype is associated with raised circulating big endothelin-1 independently of coronary artery disease in type 2 diabetes. *Diab Metab Syndr* 2007;1:229-37.
98. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. *Effect of lipid management on coronary heart disease risk in patients with diabetes*. Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Editors: Darren K. McGuire & Nikolaus Marx. Elsevier Saunders 2015; pp 181-202.
99. Hermans MP, Bouenizabila E, Amoussou-Guenou DK, Ahn SA, Rousseau MF. Baseline diabetes as a way to predict CV outcomes in a lipid-modifying trial: a meta-analysis of 330,376 patients from 47 landmark studies. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:60.

AFFILIATIONS

- ¹ Division of Endocrinology & Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc and Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université catholique de Louvain, Brussels (Belgium)
- ² Division of Cardiology, Cliniques universitaires Saint-Luc and Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université catholique de Louvain, Brussels (Belgium)

Correspondance

Pr. MICHEL P. HERMANS

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

L'AUTOTRANSPLANTATION RÉNALE DANS LE LOIN PAIN HAEMATURIA SYNDROME

J. Ravaux, H. Yildiz¹, M. Mourad², L. De Pauw², M. Lambert¹

The role of autotransplantation in the loin pain-haematuria syndrome

We report on a case of loin pain haematuria syndrome (LPHS) in a 29-year-old woman who eventually underwent right renal autotransplantation. The diagnosis was made less than 1 year prior. In a first step, a rational attitude was given preference based on optimal pain management using algology, in addition to psychotherapy. Yet this case prompted us to consider performing a renal autotransplantation, a procedure previously performed successfully on another case in our hospital and recommended by several authors.

What is already known about the topic?

- ◆ The loin pain haematuria syndrome is a rare clinical condition combining intensive flank pain and haematuria, not necessarily linked, yet without being associated with renal function deterioration or urinary tract infections.
- ◆ This is an exclusion diagnosis, which should only be made following the most complete investigations.
- ◆ The treatment, which may consist of a surgical intervention such as renal autotransplantation, aims to control pain and avoid analgesic dependence.

What does this article bring up for us?

- ◆ We report another procedure of renal autotransplantation performed in relation with this rare entity, which prompted us to consider this surgical option for our patient.
- ◆ We insist on the indispensable multidisciplinary management required for such an exclusion diagnosis.
- ◆ We emphasize the hierarchical priority of the different therapeutic options that have to be considered carefully; based on our second experience, renal autotransplantation may provide a nephron-sparing solution for patients severely affected by pain or narcotic dependence.

KEY WORDS

autotransplantation, loin-pain haematuria syndrome, nephrectomy

Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 29 ans atteinte d'un « Loin Pain Haematuria Syndrome » (LPHS) pour lequel une autotransplantation rénale droite a été réalisée. Comme le diagnostic a été posé il y a moins d'un an, un traitement visant une gestion optimale des douleurs par les services d'algologie et de psychothérapie a été proposé dans un premier temps. Néanmoins, à la suite d'une revue de la littérature, ce cas clinique soulève la question de la place de l'autotransplantation rénale dans la prise en charge de cette entité clinique rare. Il s'agit du deuxième cas de LPHS recensé aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Que savons-nous à ce propos ?

- ◆ Le Loin Pain Haematuria Syndrome est une entité globale rare incluant des douleurs intenses dans les flancs et une hématurie, qui ne sont pas nécessairement liées, sans altération de la fonction rénale ou notion d'infections urinaires.
- ◆ Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, qui doit être posé après avoir réalisé les investigations les plus exhaustives possibles.
- ◆ Le traitement, qui peut inclure des procédures chirurgicales telles que l'autotransplantation rénale, a pour but de contrôler la douleur et d'éviter la dépendance aux analgésiques.

Que nous apporte cet article ?

- ◆ Nous reportons ici une autre procédure d'autotransplantation rénale réalisée dans cette entité rare, ce qui contribue à reconsidérer cette option chirurgicale dans cette pathologie.
- ◆ Nous insistons sur l'approche multi-disciplinaire indispensable requise dans la mise au point d'un tel diagnostic.
- ◆ Nous soulignons la priorité hiérarchique des différentes options thérapeutiques qui doivent être envisagées rigoureusement et selon notre deuxième expérience, l'autotransplantation rénale pourrait procurer une solution d'épargne rénale aux patients sévèrement affectés par la douleur et/ou la dépendance aux narcotiques.

INTRODUCTION

Le LPHS est une entité clinique rare, décrite pour la première fois en 1967 par Little *et al.* (1) chez trois patientes. Son incidence est estimée à 0.012% (2). Les manifestations cliniques sont le plus souvent des douleurs unilatérales ou parfois bilatérales dans les flancs, mimant une crise de colique néphrétique et pouvant irradier vers les régions inguinales ou encore dans les cuisses (3). Les douleurs sont souvent accompagnées d'épisodes d'hématurie microscopique

ou macroscopique, sans association avec une infection du tractus urinaire (4) ou une pathologie rénale avérée. Les douleurs répétées conduisent souvent à l'utilisation de morphiniques avec un risque de dépendance (5). La majorité des patients avec LPHS ont des douleurs qui perturbent leur mode de vie quotidien et qui peuvent souvent nécessiter de fortes doses d'analgésiques allant même jusqu'à une hospitalisation (5). Afin de prévenir une toxicomanie et dans un but curatif, des techniques chirurgicales ont été proposées. À la lumière de ce deuxième cas, le premier ayant été traité avec succès par une double autotransplantation, la place de cette dernière dans ce syndrome est discutée.

CAS CLINIQUE

La symptomatologie débute en octobre 2013 par une infection urinaire à *Escherichia Coli* multi-résistant, intensément douloureuse, dans un contexte d'infections urinaires récurrentes (nombre d'épisodes infectieux indéterminé).

Dans les antécédents personnels, on retient deux épisodes de commotion cérébrale à 12 et 20 ans, des céphalées migraineuses depuis l'enfance, des ovaires microfolliculaires et une dépression secondaire à un viol en 2006, prise en charge par psychothérapie.

En octobre 2014, la patiente se présente aux urgences des Cliniques universitaires Saint-Luc pour des douleurs du flanc droit et de la fosse iliaque droite. Elle est apyrétique mais elle a présenté un pic initial à 38,2° peu avant son admission. Elle ne présente pas de mictalgie. L'examen abdominal révèle une palpation douloureuse au niveau des zones précédemment citées. La biologie est sans particularité et le sédiment urinaire montre une hématurie microscopique (11 globules rouges/champ), sans globule rouge dysmorphique ni leucocyturie. L'échographie des voies urinaires ne met en évidence aucun calcul dans les voies urinaires. On envisage un probable épisode de colite, sans expliquer l'hématurie microscopique et à la sortie de l'hôpital, le traitement antalgique comporte du Diclofénac 50 mg trois fois par jour.

La persistance des symptômes douloureux amène à la réalisation d'un uroscanner sans injection de produit de contraste vu une allergie à l'iode, qui ne montre pas de calcul rénal ni d'urétéro-hydronéphrose.

Fin novembre 2014, la patiente se représente aux urgences pour acutisation de ses lombalgies, irradiant dans le flanc droit et les organes génitaux. L'examen clinique retrouve une douleur à la palpation du flanc droit et de l'hypogastre, avec un ébranlement rénal droit douloureux. Les douleurs sont continues, sans position antalgique et majorées par les secousses. Il n'y a pas de mictalgie, ni de pollakiurie. Il n'y a pas de composante crampiforme des douleurs. La culture d'urine et le sédiment urinaire mettent en évidence une infection urinaire (globules rouges : 38/μL ; globules blancs : 40/μL ; bactéries 6568/μL) à *E. Faecalis*, sensible à

l'ampicilline. La patiente est hospitalisée et reçoit d'emblée de l'ampicilline intra-veineuse au vu de la suspicion de pyélonéphrite et une mise au point de la pathologie est effectuée. Un examen gynécologique est pratiqué et se révèle normal. Une échographie hépatique des voies biliaires révèle une hyperplasie nodulaire et focale au niveau du segment VIII, sans dilatation des voies biliaires. La débitmétrie urinaire est normale, sans résidu post-mictionnel.

À l'uro-IRM il n'y a pas d'obstacle le long des voies urinaires. Une cystographie par ponction sus-pubienne montre une méga-vessie, sans reflux vésico-urétéral avant et pendant la miction, ni de résidu post-mictionnel. Une angio-IRM des artères rénales ne décèle pas d'anomalie, excluant définitivement des lésions de dysplasie fibro-musculaire.

Au terme de l'exploration, les résultats des différentes investigations permettent d'éliminer des pathologies lithiasique, infectieuse ou tumorale et la possibilité d'un syndrome de jonction intermittent. C'est donc, par exclusion, que le diagnostic de LPHS est posé, fin novembre 2014. Le traitement de sortie comprend du paracétamol 1 g, trois à quatre fois par jour, du tramadol 100 mg trois fois par jour et de l'ibuprofène 400 mg trois fois par jour.

Au cours des semaines qui suivent, la symptomatologie persiste, malgré une majoration du traitement antalgique : oxycodone, tramadol et trazodone. D'autres solutions sont suggérées à la patiente, telle que l'ablation percutanée des afférences sympathiques rénales. Elle semble néanmoins favorable à une autre option. C'est dans ce but qu'elle se présente à la consultation de chirurgie en vue d'une éventuelle autotransplantation rénale droite. Le cas de la patiente est ensuite discuté au cours d'une réunion interdisciplinaire de néphrologues, d'internistes, de chirurgiens et de psychologues. Il est décidé de pratiquer l'autotransplantation rénale, de poursuivre la prise en charge psychologique et d'aborder la gestion optimale de la douleur avec une prise en charge en algologie à long terme.

La patiente a donc bénéficié d'une autotransplantation rénale en fosse iliaque droite en mars 2015. L'évolution post-opératoire immédiate a été simple, sans altération de la fonction rénale et avec un soulagement rapide des douleurs lombaires décrites en pré-opératoire. Une semaine après l'autotransplantation la patiente est exempte de douleur. On note la persistance d'une macro-hématurie (73 GR/champ) à la sortie de l'hospitalisation.

DISCUSSION

Physiopathologie

Il est admis que le diagnostic de LPHS est posé par exclusion après réalisation d'un ensemble d'examen non contributifs (6).

Même si de nombreuses hypothèses pathogéniques ont été émises jusqu'à ce jour, l'étiopathogénie et l'histoire

naturelle du syndrome restent peu claires. Selon Spetie *et al.* (7), l'hématurie aurait son origine dans une anomalie de la membrane basale glomérulaire. La douleur proviendrait ainsi de globules rouges encastrés dans les tubules rénaux. La douleur pourrait aussi être associée à la présence de micro-cristaux liés à des antécédents d'uro-lithiase. D'autres hypothèses prônent l'existence d'anomalies vasculaires et d'activation du complément (8), de dépôts intratubulaires de microcristaux dans la lumière tubulaire rénale (7), d'anomalies de la coagulation (9) et d'hypersensibilité de type III (10).

Aspects psychologiques

Dès 1992, B. Kelly (11) aborde la question des aspects psychologiques de ce syndrome, en tentant de mettre en évidence un profil psychologique commun aux patients atteints. D'autres auteurs soutiennent que le LPHS ne serait que la manifestation d'un trouble somatoforme du comportement, en montrant que plus de la moitié des patients atteints a vécu un événement psychologique traumatisant dans les six mois qui précèdent l'apparition des douleurs (12). Si la dépression fait souvent partie du tableau clinique, certaines études semblent indiquer des taux de dépression relativement bas, rendant ainsi la composante psychologique moins évidente (12, 13). Dans les antécédents de notre patiente, il y a des aspects psychologiques relevant et une dépression suite à un épisode de viol.

Critères diagnostiques et diagnostic différentiel

Les douleurs sont décrites soit comme des brûlures intolérables ou des palpitations ressenties à partir des angles costo-vertébraux vers la région lombaire (14). Celles-ci peuvent irradier au niveau de l'abdomen, de la région inguinale ou encore vers les cuisses. Le caractère récurrent des douleurs fait partie du tableau clinique. L'hématurie, définie par la présence de plus de 5 globules rouges/champ est présente dans presque tous les épisodes douloureux (14).

En cas d'antécédent de néphrolithiase, au moins deux procédures d'imagerie doivent exclure une récurrence d'obstruction lithiasique (14). La biopsie rénale est réalisée en cas de suspicion de pathologie glomérulaire sous-jacente latente, telle qu'une éventuelle néphropathie à IgA. D'autres signes d'appel, tels qu'une protéinurie ou un taux de créatinine élevé peuvent conduire à la réalisation d'une biopsie, même si ces derniers éléments n'appartiennent pas au tableau clinique du LPHS (14).

Le diagnostic différentiel doit envisager des pathologies telles que la lithiase urinaire obstructive, la polykystose rénale, le carcinome rénale à cellules claires ou encore la nécrose papillaire avec obstruction. Une thrombose veineuse rénale, une dissection de l'artère rénale ou un syndrome Nutcracker doivent également être exclus.

Enfin, le caractère réel des hématuries doit être affirmé, afin de ne pas être leurré par une hématurie factice (14).

TRAITEMENT

Le traitement du LPHS reste controversé, notamment à cause de sa rareté et de l'absence d'essais cliniques bien conduits (14). Le traitement analgésique est souvent requis, même si souvent le caractère intense des douleurs demande d'autres thérapies (14). Des injections intra-urétérales de capsaïcine ont été essayées (15) mais ont été associées à un taux élevé de complications de fibrose sténosante de la jonction urétéropelvienne et d'inflammation locale. D'autres thérapies telles que le bloc coeliaque (7) ou l'ablation percutanée des nerfs sympathiques rénaux (16) ont montré des résultats positifs, mais non confirmés sur le long terme.

Des traitements chirurgicaux ont été également pratiqués : la dénervation rénale par capsulotomie donnerait des résultats encourageants dans la période post-opératoire immédiate mais le délai sans douleur serait en général inférieur à deux ans (1). L'urétérolyse avec réimplantation urétérale ectopique n'a montré qu'une place limitée dans la prise en charge de ce syndrome (17).

AUTOTRANSPLANTATION RÉNALE

La première autotransplantation rénale a été décrite en Angleterre en 1982 par Aber et Higgins avec une rémission à long terme (138 mois) sur le rein affecté (17). La place de l'autotransplantation semble indiquée par plusieurs études mais il existe une réelle possibilité de récurrence des douleurs non seulement ipsi- mais aussi controlatérales, accentuant ainsi le risque chirurgical de la néphrectomie associée (18). L'autotransplantation semble s'avérer un traitement effectif de la douleur, avec un bon pronostic au long-terme (3,17,19). Des périodes de 21 ans de rémission de la douleur ont été décrites dans la littérature (20). Dans le premier cas pris en charge par autotransplantation bilatérale aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la période de rémission de la douleur s'étend sur plus de 28 ans. L'équipe de Sheil AG *et al.* (21) a été la première à démontrer sur la douleur du LPHS la supériorité de l'autotransplantation à la neurectomie rénale radicale dans une population de 46 patients.

Toutefois, la dernière publication indique que la chirurgie doit être utilisée en derniers recours, une fois que les autres options thérapeutiques ont été épuisées (14). Il ne faut pas négliger le risque de biais lié à la possibilité d'un traitement chirurgical pouvant dissuader le patient d'une approche conservatrice de gestion de la douleur (11). Une attention toute particulière doit être notamment portée sur le profil psychologique et les caractéristiques cliniques du patient, car des antécédents de dépression ou de troubles psychologiques pourraient représenter des facteurs de risque d'une faible réussite opératoire (22). Cependant, malgré l'association possible avec des troubles d'origine

psychiatrique dans ce syndrome, la littérature ne montre aucune description de traitement conservateur basée sur une approche psychologique (23). Les études les plus récentes reconnaissent la place de l'autotransplantation rénale dans le traitement du LPHS après évaluation précise de la douleur et détermination de l'éventuelle présence d'un effet placebo (14).

La patiente présente des douleurs continues au niveau du flanc et de la région lombaire depuis deux ans maintenant. Ces douleurs sont presque quotidiennes, s'exacerbant fréquemment et devenant même intolérables par moments. Le traitement antalgique est conséquent (association oxycodone-tramadol-trazodone), et le mode de vie est clairement perturbé par la récurrence et l'intensité des douleurs. L'entourage de la patiente confirme la difficulté quotidienne de gestion de la douleur. L'autotransplantation rénale est donc une bonne indication chirurgicale chez cette patiente.

TECHNIQUE CHIRURGICALE

Le but de l'autotransplantation est d'aboutir à un soulagement des douleurs par le biais d'une dénervation complète du rein. La dénervation complète du rein, de l'uretère et des vaisseaux apparaît être cruciale pour le soulagement de la douleur. C'est pourquoi la division *in situ* et la réanastomose des vaisseaux au niveau de leur site originel, tout comme la capsulotomie sont des méthodes moins efficaces (6). Sur le plan chirurgical, l'autotransplantation nécessite une première incision pour l'excision du rein symptomatique et de l'uretère. Par une deuxième incision, le rein est transplanté dans la fosse iliaque. Par cette technique, les nerfs, les vaisseaux lymphatiques et les tissus adventices sont sectionnés. Certains auteurs pratiquent également une capsulotomie longitudinale. Lors de la transplantation, l'artère rénale est anastomosée à l'artère iliaque interne ou externe, la veine rénale est anastomosée à la veine iliaque externe et l'uretère est réimplanté au niveau de la vessie (21). Des procédures sans réimplantation urétérale ont également été décrites, avec un soulagement de la douleur à long-terme et sans complication opératoire (20). L'échec sur le soulagement ou la récurrence de la douleur est attribué à la persistance ou à la restauration de connexions nerveuses du rein (14,24). Ceci expliquerait le taux de récurrence plus élevé après neurectomie radicale (21).

EFFICACITÉ

Une récurrence des douleurs n'est jamais exclue, même si les procédures d'auto-transplantation semblent être celles qui y sont le moins associées (25). Une bilatéralisation des symptômes est aussi possible, rendant la prise de risque plus importante lorsqu'on envisage l'autotransplantation (26). Les études rapportent des taux de récurrences de la douleur allant de 24% (21) à 75% (27), sur des durées de *follow-up* s'étalant respectivement sur 100,8 et 35 mois. D'autres études ne rapportent aucune récurrence de douleurs

(28,29), sur des durées de *follow-up* néanmoins moindres allant de 24 à 48 mois.

Une alternative envisagée lors de l'entrevue avec la patiente était l'ablation percutanée des afférences sympathiques rénales (*Medronic Simplicity catheter*) (16). Il s'agit d'une technique initialement développée dans la prise en charge de l'hypertension résistante au traitement médicamenteux (30). Celle-ci pourrait s'avérer une stratégie mini-invasive dans le traitement de la douleur rénale chronique et en particulier dans le cas d'un LPHS (16).

CONCLUSIONS

La littérature ne fournit aucune donnée sur le management optimal de ce syndrome. Aussi, la période de durée des symptômes admise comme autorisant le recours à la chirurgie n'est pas non plus définie. Dans le premier cas traité aux Cliniques universitaires Saint-Luc, l'autotransplantation rénale a été pratiquée après une période de 8 semaines de crises de douleurs récurrentes aiguës répondant uniquement aux opioïdes intra-veineux. La survenue de la symptomatologie du côté opposé a conduit à une autotransplantation contralatérale 2 mois après la première intervention. La patiente est toujours exempte de douleurs 28 ans après la chirurgie.

Dans notre observation, les investigations urologiques ont été réalisées le plus exhaustivement possible, en tenant compte des limitations imposées par l'état de la patiente (allergie à l'iode). Même si certaines études mettent l'accent sur l'importance de réaliser une biopsie rénale dans la mise au point de ce syndrome (7), ce geste n'a pas été jugé nécessaire lors de la discussion pluridisciplinaire eu égard à la fonction rénale normale et de l'absence de protéinurie de la patiente. Une biopsie rénale a cependant été réalisée en per-opératoire, se révélant normale.

Au terme de l'expertise psychologique plus complète et de la prise en charge algique, la persistance de symptomatologie a donc imposé l'indication d'autotransplantation rénale. L'option de la démarche thérapeutique chez la patiente s'inscrit totalement dans les données actuelles de la littérature qui recommandent une approche multi-disciplinaire (14). Des études multi-centriques incluant des cohortes plus larges de patients sont attendues pour pouvoir établir des guidelines plus définis dans le management du LPHS (11,14), même si cette hypothèse est peu réaliste au vu de l'incidence très basse du syndrome. Celui-ci constitue une entité clinique complexe plus qu'une pathologie clinique en elle-même (14).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le LPHS est un diagnostic d'exclusion, à évoquer dans un contexte d'hématurie récidivante associée à des douleurs lombaires irradiant des flancs vers les fosses iliaques. La fonction rénale est normale et souvent il n'y a pas de corrélation avec un statut infectieux urinaire.
- Les investigations uro-néphrologiques doivent être complètes et guidées par la clinique.
- Un traitement de la douleur chronique et une approche psychologique sont indispensables à la bonne prise en charge du syndrome.
- Parmi les traitements chirurgicaux, l'autotransplantation rénale est la technique associée au plus haut taux de succès.
- Un certain taux de récurrence et de bilatéralisation des douleurs n'est pas exclu.

RÉFÉRENCES

1. Little PJ, Sloper JS, de Wardener HE. A syndrome of loin pain and haematuria associated with disease of peripheral renal arteries. *QJ Med* 1967 ; 36 :253-259.
2. Eisenberg ML, Lee KL, Zumrutbas AE *et al.* Long-term outcomes and late complications of laparoscopic nephrectomy with renal auto-transplantation. *J Urol* 2008 ;179(1):240-243.
3. Dube GK, Hamilton SE, Ratner LE *et al.* Loin Pain haematuria syndrome. *Kidney Int* 2006 ; 70(12) :2152-2155.
4. Lall R, Mailis A, Rapoport A. Hematuria-loin pain syndrome : its existence as a discrete clinicopathological entity cannot be supported. *Clin J Pain* 1997 ; 13 :171-177.
5. Weisberg LS, Bloom PB, Simmons RL *et al.* Loin pain haematuria syndrome. *Am J Nephrol* 1993 ; 13(4) :229-237.
6. Chin JL. Loin pain-hematuria syndrome : role for renal autotransplantation. *J Urol* 1992 ; 147(4) :987-989.
7. Spetie DN, Nadasdy T., Nadasdy G, *et al.* Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3) : 419-427.
8. Miller F, Lane BP, Kirsch M *et al.* Loin pain haematuria syndrome with a distinctive vasculare lesion and alternative pathway complement activation. *Arch Pathol Lab Med* 1994 ; 118(10) :1016-1019.
9. Smellie SW, Lambert M, Lavenne E *et al.* : Factor XII deficiency associated with loin pain/haematuria syndrome. *Lancet* 1987; 2 :1330.
10. Burke JR, Hardie IR. Loin pain haematuria syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10(2) :216-220.
11. Kelly B. Psychological aspects of loin-pain/haematuria syndrome. *Lancet* 1992; 340 : 1294.
12. Lucas PA, Leaker BR, Murphy M, *et al.* Loin pain haematuria syndrome : a somatoform disorder. *QJM* 1995; 88 : 703-709.
13. Bass CM, Parrott H, Jack T *et al.* Severe unexplained loin pain (loin pain haematuria syndrome) : management and long-term outcome. *QJM* 2007; 100(6) : 369-381.
14. Sahar Taba Taba Vakili, MPH, Tausif Alam *et al.* Loin Pain Hematuria syndrom. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(3) : 460-472.
15. Coffman KL. Loin pain hematuria syndrome : a psychiatric and surgical conundrum. *Curr Opin Organ Transplant* 2009 ; 14(2) : 186-190.
16. Giovanni Gambaro, Pierluigi Fulignati, Alessio Spinelli *et al.* Percutaneous renal sympathetic nerve ablation for loin pain haematuria syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2393-2395.
17. Aber GM, Higgins PM. The natural history and management of the loin/pain haematuria syndrome. *Br J Urol* 1982; 54(6) :613-615.
18. Gibson P, Winney RJ, Masterton G *et al.* Bilateral nephrectomy and haemodialysis for the treatment of severe loin pain haematuria syndrom. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(11) :1640-1641.
19. Karvelas JP, Ramsey EW. Renal autotransplantation in patients with loin-pain hematuria syndrome. *Can J Surg* 1996; 39 :121-125.
20. Turini D, Barbanti G, Beneforti P *et al.* Auto-transplantation for intractable loin pain: report of a case with long-term follow-up. *J Urol* 1995; 153(2) :389-391.
21. Sheil AG, Chui AK, Verran DJ *et al.* Evaluation of the loin pain/hematuria syndrome treated by renal autotransplantation or radical renal neurectomy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 :215-220.
22. Parnham AP, Low A, Finch P *et al.* Recurrent graft pain following renal auto-transplantation for loin pain haematuria syndrome. *Br J Urol* 1996 ; 78(1) : 25-28.
23. Winearls CG, Bass C. The loin pain haematuria syndrome. *Nephro Dial Transplant* 1994; 9(11) :1537-1539.
24. Sheil AG, Ibels LS, Thomass MA *et al.* : Renal autotransplantation for severe loin-pain/haematuria syndrome. *Lancet* 1985 ; 2 :1216-1217
25. Hutchison SM, Doig A, Jenkins AM. Recurrence of loin pain/haematuria syndrome after renal autotransplantation. *Lancet.* 1987 ;1(8548) :1501-1502.
26. Gibson P, Winney RJ, Masterton G *et al.* Bilateral nephrectomy and haemodialysis for the treatment of severe loin pain haematuria syndrom. *Nephrol Dial Transplant.* 1994 ;9(11) :1640-1641
27. Harney J, Rodgers E, Campbell E *et al.* Loin pain-hematuria syndrome: how effective is renal autotransplantation in its treatment? *Urology.* 1994 ;44(4) : 493-196.

RÉFÉRENCES

28. Spitz A, Huffman JL, Mendez R. Autotransplantation as an effective therapy for the loin pain-haematuria syndrome : case reports and a review of the littérature. *J Urol.* 1997 ;157(5) :1554-1559
29. Parnham AP, Low A, Finch P, Perlman D, Thomas MA. Recurrent graft pain following renal autotransplantation for loin pain haematuria syndrome. *Br J Urol.* 1996 ;78(1) :25-28.
30. Krum H, Schlaid M, Whitbourn R *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 :1275-1281

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine Interne Générale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- ² Service de transplantation abdominale et chirurgie générale et endocrinienne, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

CONFLIT D'INTÉRÊT

Pas de conflit d'intérêt

Correspondance

Dr. JUSTINE RAVAUX

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de transplantation abdominale et chirurgie générale et endocrinienne
Avenue Hippocrate 55, Bte B1.55.04
B-1200 Bruxelles
E-mail : j.ravaux@student.uclouvain.be

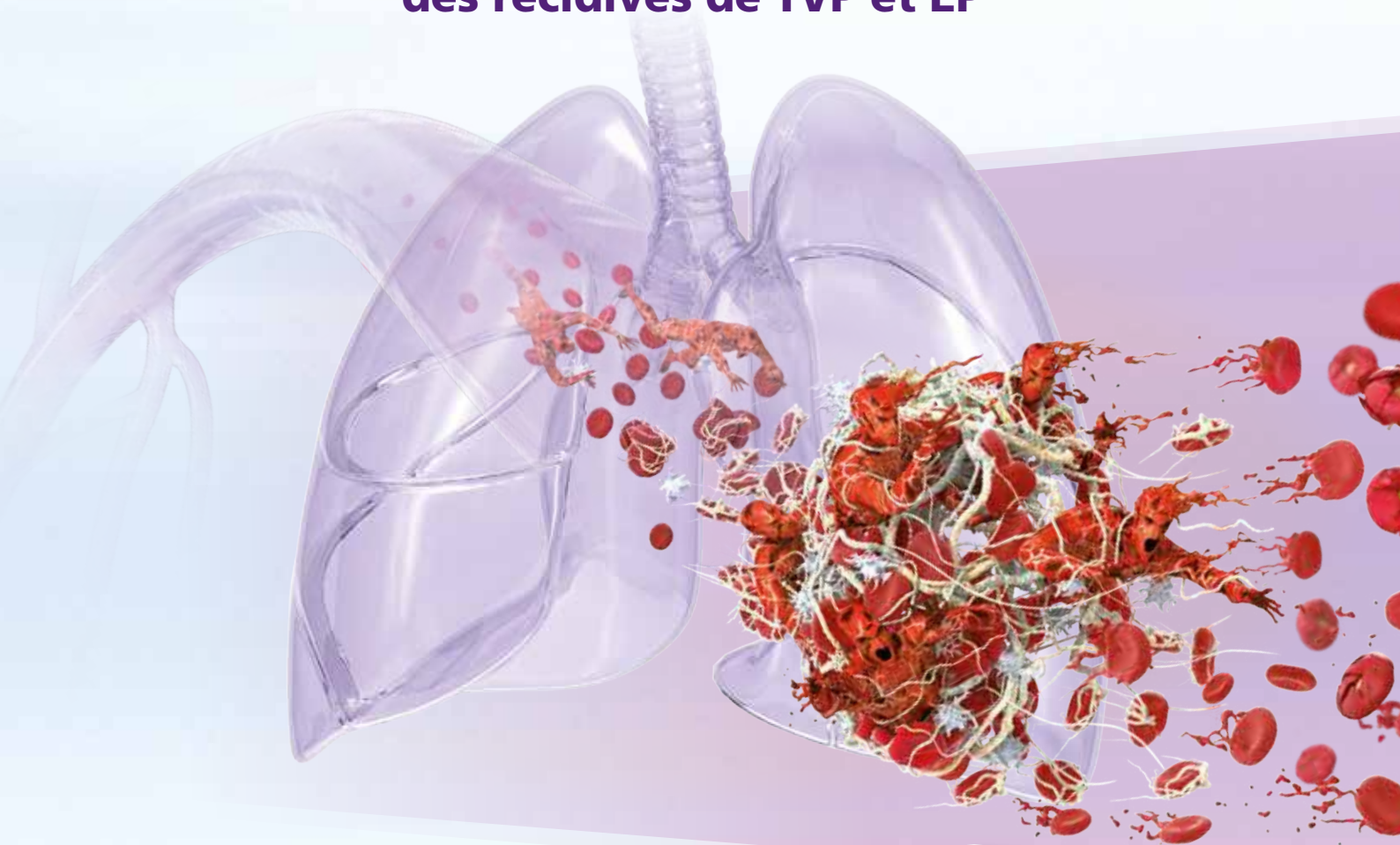
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

**Traitement de l'EP et prévention
des récurrences de TVP et EP²**



**Xarelto[®],
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



Traitement des TVP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une TVP aiguë²

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**



Traitement des EP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une EP aiguë²

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 20 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 10 mg* : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 15 mg* : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 20 mg* : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg* : comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg* : comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg* : comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : *Xarelto 10 mg* : prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 mg* et *20 mg* : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration** : *Posologie Xarelto 10 mg* : la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg* : **Prévention des AVC et des embolies systémiques** : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie en cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : *Xarelto 10 mg* : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée (voir rubrique 4.5 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg* : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par l'AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : *Xarelto 10 mg* : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg* : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion** : *Xarelto 15 mg - 20 mg* : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration** : voie orale. *Xarelto 10 mg* : Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg* : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications** : *Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg* : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éteixilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). **Grossesse et allaitement** (voir rubriques 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP)**, de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences (4556 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au ticlopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (\geq 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/10 ; peu fréquent \geq 1/1 000, $<$ 1/100 ; rare \geq 1/10 000, $<$ 1/1 000 ; très rare $<$ 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent) ; hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis ; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation⁴, diarrhée, vomissements⁴ (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent) ; ictère (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent) ; urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités⁴ (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et mictionnaire) ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)⁴ (fréquent) ; insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre⁴, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé⁴ (rare). **Investigations** : élévation des transaminases (fréquent) ; élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines⁴, élévation de la LDH⁴, de la lipase⁴, de l'amylase⁴, des γ -GT⁴ (peu fréquent) ; élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion ; plaie suintante⁴ (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire⁴ (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.4 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être évaluée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. **Observations post-commercialisation** : Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1 000, $<$ 1/100). **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **DELIVRANCE** : sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 12/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.02.2015.2153

10 mg 10 comp : € 33,45
10 mg 30 comp : € 86,53
15 mg 28 comp : € 95,09
15 mg 98 comp : € 249,78
15 mg 42 comp : € 125,63
20 mg 28 comp : € 95,09
20 mg 98 comp : € 249,78

A COMPLEX CAUSE OF LYMPHADENOPATHIES AND FEVER IN A PATIENT WITH A HISTORY OF THYROID B-CELL LYMPHOMA: KIKUCHI DISEASE AND SECOND LYMPHOMA

M. Valet¹, J.L. Solorzano², C. Panizo Santos³

Adénopathies et fièvre chez une patiente avec un antécédent de lymphome thyroïdien à cellules B : maladie de Kikuchi et second lymphome

Une patiente de 66 ans, avec un antécédent de lymphome thyroïdien à grandes cellules B en rémission, présente une fièvre et des adénopathies diffuses. Le bilan, comprenant une biopsie ganglionnaire, permet de conclure à une maladie de Kikuchi, maladie bénigne, spontanément résolutive, survenant généralement chez la femme jeune. Devant la persistance des symptômes, une seconde biopsie est réalisée 3 mois plus tard, révélant un lymphome mixte (cellules T et B), difficilement classifiable. La patiente est traitée par chimiothérapie et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les preuves manquent concernant un éventuel lien entre les deux lymphomes et la maladie de Kikuchi.

Que savons-nous à ce propos ?

- ◆ Maladie de Kikuchi : Adénopathies et fièvre. Rare, bénigne, spontanément résolutive (en quelques mois), jeunes femmes ++++. DD Lymphomes. Traitement symptomatique.
- ◆ R/ des lymphomes B diffus à grandes cellules récidivants (étude CORAL) : 1) DHAP or ICE ± Rituximab 2) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-HCT) 3) traitement d'entretien : Rituximab
- ◆ Les lymphomes sont catégorisés selon la classification OMS ("WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues")
- ◆ Maladie de Kikuchi chez patient avec ATCD de lymphome B : 2 cas rapportés

Que nous apporte cet article ?

- ◆ Suggère un lien entre maladie de Kikuchi et lymphome
- ◆ Limites de la classification OMS : tous les lymphomes ne s'inscrivent pas strictement dans un groupe déterminé
- ◆ Certaines récidives de lymphomes doivent être traitées comme un premier lymphome (ex. si espérance de vie élevée, bon état général, lapse de temps important entre les épisodes, pas d'antécédent d'utilisation de chimiothérapies agressives,...)

MOTS-CLÉS

Kikuchi, maladie lymphoproliférative, adénopathies, lymphome non-Hodgkinien, lymphome mixte

We report the case of a 66 year-old woman with an eleven-year history of thyroid large B-cell lymphoma, treated with chemotherapy, surgery and radiotherapy, achieving remission, who presented fever and lymphadenopathies. The diagnosis procedure, including biopsy, concluded a Kikuchi disease, a rare, benign, immune disease characterised by fever and lymphadenopathies, generally occurring in young women. Given the symptoms persistence, a second lymph node biopsy was performed 3 months later, showing a mixed cellularity (T- and B- cells) lymphoma which could be either a biclonal or a T-cell rich/histiocyte rich large B-cell lymphoma. The patient was treated with 4 cycles of R-megaCHOP regimen, followed by autologous stem-cell transplantation. Evidence is lacking to determine whether this lymphoma, the first lymphoma and the Kikuchi disease are linked.

What is already known about the topic?

- ◆ Kikuchi disease: Lymphadenopathies and fever. Rare, benign, spontaneously resolutive (a few months), young women +++. Differential diagnosis: lymphomas. Symptomatic treatment.
- ◆ R/ for relapsing diffuse large B cell lymphoma (CORAL study): 1) DHAP or ICE ± Rituximab 2) Autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) (3) Maintenance therapy : Rituximab
- ◆ Lymphomas classified by the "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues"
- ◆ 2 cases of Kikuchi disease in a patient with a history of a B cell lymphoma reported. Link???

What does this article bring up for us?

- ◆ Raising concern about a link between Kikuchi disease and lymphoma
- ◆ WHO classification is limited as not every lymphoma strictly enters into a precise group.
- ◆ Some relapsing lymphomas should be treated as if it was the first one (i.e. high life expectancy, good general health, long time between malignancies, no history of aggressive treatment...)

INTRODUCTION

The differential diagnosis of lymphadenopathies associated with fever is wide. In a patient with a history of lymphoma, the first concern is to rule out a relapse, especially if adenopathies and fever are associated with weight loss or night sweats. On the other hand, it is important to keep attention over various other pathological conditions associated with these symptoms. If fever and

lymphadenopathy persist despite effective treatment, it is important to follow the diagnosis procedure, performing an open biopsy of an involved lymph node, which is the gold standard for the differential diagnosis of persistent lymphadenopathies. In patients with a history of lymphoma, it can be difficult to distinguish whether a second lymphoma found after years of remission is a relapse or a new disease. Differencing these situations is important since it can affect prognosis and management. This work will focus both on the diagnosis and treatment difficulties in front of a patient presenting a complex cause of fever and lymphadenopathies.

CASE REPORT

A 66 year-old woman with a history of diffuse large B-cell lymphoma came earlier than planned to the follow-up consult because a 2-month course of cough, fever, fatigue and an abnormal cervical swelling which appeared 5 weeks before presentation at the hospital.

Eleven years before (May 2003), the patient had been diagnosed with a thyroidal diffuse large B-cell lymphoma,

stage I-E (International Prognostic Index, IPI 0), treated with four cycles of R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone), followed by thyroidectomy and involve field radiotherapy (30 Gy). Complete remission was achieved and maintained for ten years. She had been in her usual health until two months before admission, when she experienced "influenza-like" symptoms: irritative cough, daily fever up to 38°C and fatigue. Five weeks prior to presentation, she noted an abnormal right cervical swelling. She was taking L-thyroxin for her postoperative hypothyroidism and Irbesartan 150mg, due to essential hypertension. The patient referred being allergic to salicylates and latex. Physical examination upon admission revealed cutaneo-mucous pallor and tenderless cervical and axillary lymphadenopathies (3cm maximum diameter), without hepatosplenomegaly. No fever was documented, the ECOG score was 1 and the Karnofsky score was 80. The remainder of the examination was normal.

Blood and urine analysis revealed normocytic normochromic anaemia as the sole abnormality (complete laboratory findings showed in *table 1*, first admission 20/02/2014). A CT-scan revealed cervical (major: 2 cm), mediastinal, axillary

Table 1. Laboratory data

	20/02/2014 0:00	7/05/2014 8:31	8/05/2014 8:22	10/05/2014 0:00	Reference range
Hematías (10 ⁹ /μL)	3,72	3,25		2,85	4,2-5,4
Hemoglobina (g/dL)	11,3	9,7		8,6	12,0-16,0
Hematocrito (%)	35,2	31,6		28,2	37-47
Leucocitos (10 ⁹ /L)	5,53	8,57		4,91	4,8-10,8
Neutrófilos (%)	67,4	64,0		69,9	45-75
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	3,73	5,48		3,43	1,5-6,5
Linfocitos (%)	23,0	28,2		22,2	20-50
Monocitos (%)	8,7	7,1		7,5	2,0-10,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	149	90		73	150-450
T. de P. (%)	78		91		75-125
INR	1,16		1,06		0,9-4,5
TTPa (s)	30,3		31,7		30-40
TTPa (razón)	0,9		0,95		0,8-1,3
Fibrinógeno (mg/dL)	337		197		150-350
Sodio (mmol/L)	136,6				135-148
Potasio (mmol/L)	3,53				3,5-5
Cloruro (mmol/L)	101,4				94-110
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,6			0,4-1
MDRD (mL/min)	106	106			30-160
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,44	0,41			0-1,2
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,18	0,18			0-0,4
GOT (U/L)	23	17			1,0-31
GPT (U/L)	26	20			0,0-33
ALP (U/L)	103	96			35-105
LDH (U/L)	341	258			133-248
GGTP (U/L)	30	37			0-40
Glucosa (mg/dL)	106				80-110
Hb Glicosilada (%)	6,0				4,2-8,5
Colesterol total (mg/dL)	182				0-240
Triglicéridos (mg/dL)	203				0-200
Albúmina (g/dL)	3,88	4,27			3,2-5,2
Proteínas totales (g/dL)	5,8	6			6,6-8,7
Beta 2 microglobulina (μg/L)	3460	5790			1090-2530
Ac. úrico (mg/dL)		4,1			2,4-5,7
HDL (mg/dL)	9				40-100
LDL (mg/dL)	132				0-160
TSH (mU/L)	2,69				0,38-4,7

bilateral (major: 2,1 cm), periaortic (major: 1,6 cm), iliac axes (major: 2,8 cm) and inguinal (major: 1,3 cm) adenopathies (figure 1). As a disseminated diffuse large B-cell lymphoma relapse was highly suspected, a biopsy-exeresis of a cervical lymph node was performed. Pathological examination of the specimen showed a large central necrotic strip with nuclear dust and thickening of the capsule with fibrosis (figure 2). This observation was compatible with a Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) which is a rare benign condition of unknown cause characterised

by cervical lymphadenopathies and fever, which generally resolves spontaneously within one to four months. Laboratory analysis showed important anaemia and thrombocytopenia; ANA, anti-DNA antibodies, SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl 70 and Jo-1 dosings were all negatives, ruling out lupus erythematosus. A Mycobacterium Tuberculosis PCR was negative. The patient was reassured and discharged home with symptomatic treatment (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

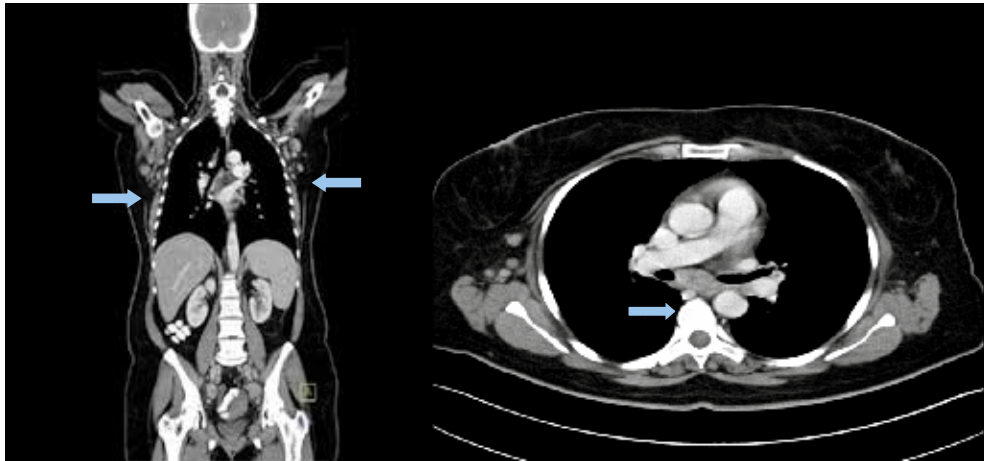


Figure 1. CT-scan findings on first admission showing enlarged bilateral axillary and mediastinal lymph nodes.

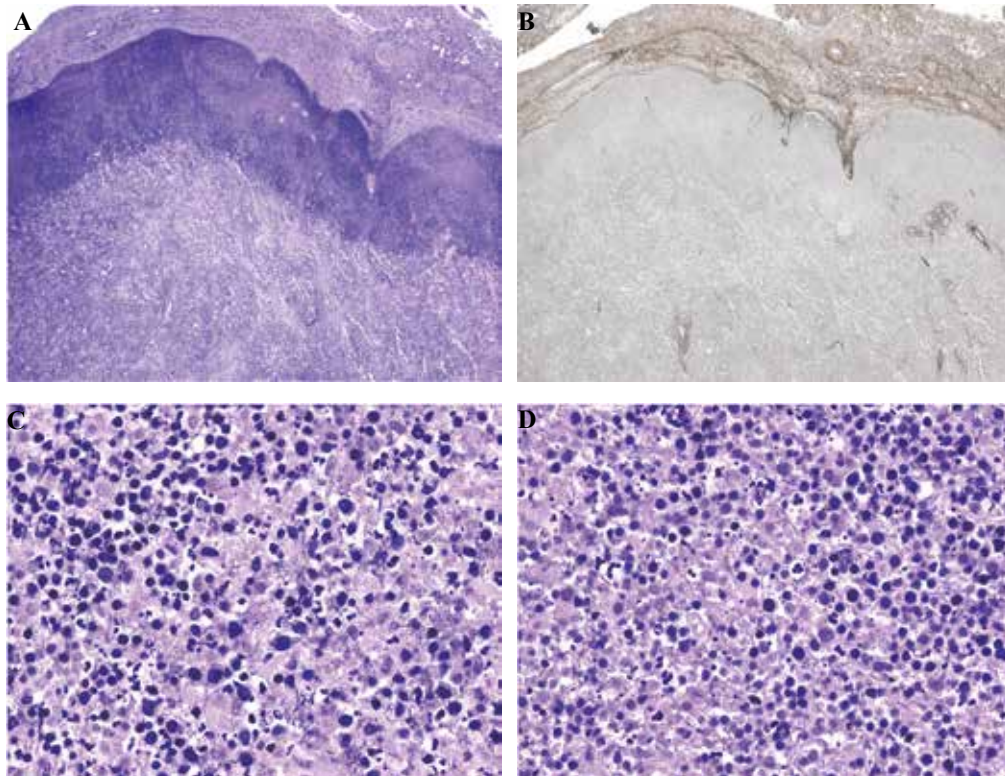


Figure 2. Illustration of the first lymph node biopsy showing necrotizing lymphadenitis. A: Low power H&E well circumscribed necrotizing lesion. B: silver stain showing the lymph nodes cortex. C and D: High-power view showing areas of karyorrhexis/pyknosis.

During the following weeks, she worsened with persistent daily fever until 38,8°C, night sweating, intense fatigue, growing tender adenopathies, abdominal distension with nausea and hyporexia. She was given Prednisolone (1mg/kg/day), which partially ameliorated her symptoms.

Two and a half months after the initial presentation, she returned to the hospital for revision. She presented a pleuropericardial effusion, diffuse pain, fatigue and lower limbs oedema. Butterfly wings erythema, cheilitis and oral aphthas were also observed. A CT-scan showed progression of the adenopathies and a moderate-size splenomegaly (15,4cm) (Figure 3). A cardiac ultrasound was performed, showing mild pericardial effusion and ascitis.

An axillary lymph-node biopsy was performed showing a mixed cellularity lymphoma compatible image (Figure 4). Two types of cells were observed: 45% of B-lymphocytes, mostly large ones, compatible with diffuse large B-cell lymphoma, the same type as the previous ones the patient had had eleven years earlier and 29% of small cells, CD4+, compatible with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. The analysis by a second pathologist confirmed these data but could not demonstrate a T-cell monoclonality. Then, a PET-scan was performed, showing upper- and under-diaphragmatic tumoral lymph nodes involvement. Approximately five months subsequent to the initial presentation, the diagnosis of a mixed cellularity lymphoma, Ann-Arbor stage IV-B (IPI 4), associated with Kikuchi disease, was made. One week after the diagnosis, a chemotherapeutic and immunotherapeutic treatment was started.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Summary and management

A 66-years-old woman with a history of thyroid large B-cell lymphoma treated, eleven years before, by chemotherapy, thyroidectomy and radiotherapy was admitted to the haematology department because of a 2 month-course of

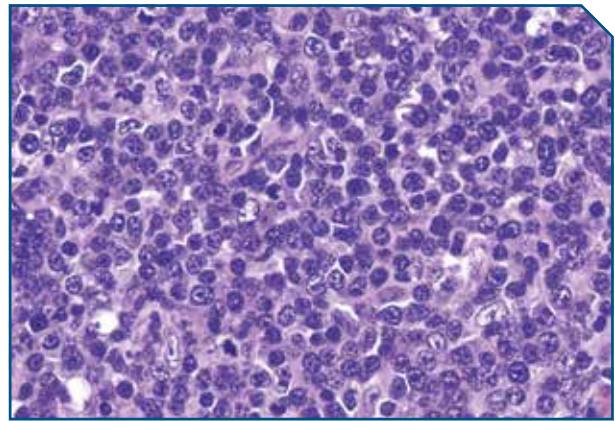


Figure 4. Illustration of the second lymph node biopsy showing mixed cellularity diffuse lymphoma.

fever, irritative cough, fatigue and cervical and axillary adenopathies. A lymph node biopsy was performed, concluding a Kikuchi disease. The weeks after, fever and adenopathies worsened and a symptomatic treatment with prednisolone was set up. The symptoms did not resolve with this treatment and a complete diagnosis procedure including serologies, urinalysis, CT-scan, PET-scan, echocardiography and a new lymph node biopsy was performed. It concludes a new, mixed cellularity (T and B cells), stage IV-B lymphoma. The decision was made to treat her with four cycles of R-megaCHOP regimen (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone), given every 3 weeks, followed by autologous hematopoietic cell transplantation.

This case has two major interests. First, it illustrates an atypical case of a rare disease, Kikuchi disease (also called Kikuchi-Fujimoto or Kikuchi histiocytic necrotizing lymphadenitis) and it constitutes an interesting case of a second, biclonal, lymphoma in a patient which was in a long remission period, and its subsequent differential diagnosis and treatment options. These two situations may be linked.

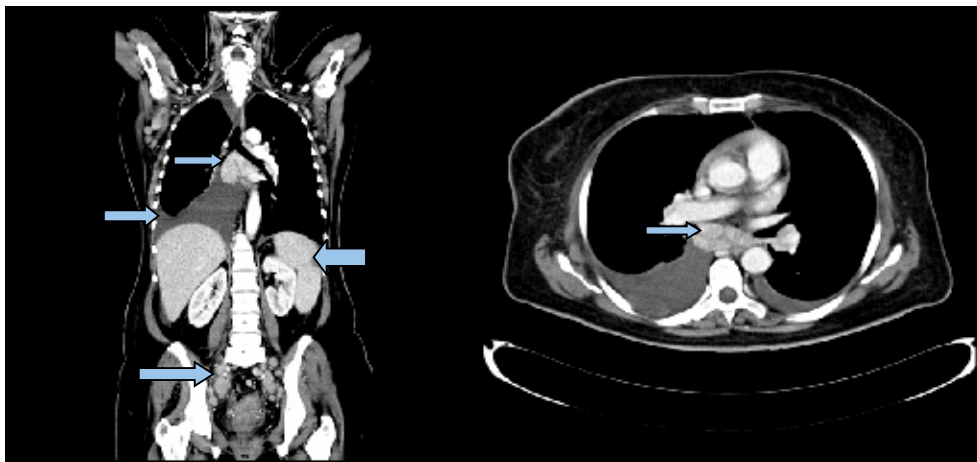


Figure 3. CT-scan findings on second admission showing enlarged mediastinal, axillary and iliac lymph nodes and bilateral (predominantly right) pleural effusion. On the frontal incidence image, splenomegaly is also noted.

Evidence-based and patient-tailored medicine

As Kikuchi disease was the first diagnosis made for this patient for her current problem, it would be the first subject treated here. Kikuchi disease is a rare, self-limited disease of unknown etiology¹, which typical clinical manifestations are lymphadenomegaly (necessary condition for the diagnosis, 100%, usually cervical and localized), fever (35% of the cases), erythematous rashes (10%), fatigue (7%) and joint pain (7%). Usually, laboratory investigations are unremarkable, except for elevated erythrocyte sedimentation rate, mild neutropenia, anemia and lymphocytosis². It generally occurs in young women (70% are less than 30 year-old). A CT scan is often performed and may be helpful to suspect this disease and to make the differential diagnosis, which includes systemic lupus erythematosus (which is associated in 13% of the reported cases, at the time of diagnosis), lymphomas (associated in 3% of the cases), infectious mononucleosis, cat-scratch disease and toxoplasmosis. These observations suggest that patients with Kikuchi disease should be explored and followed to rule out SLE and lymphomas³. Lymph node biopsy is necessary to exclude more serious conditions and generally sufficient to confirm the diagnosis. Sometimes, this condition is difficult to differentiate from lymphoma, even with a biopsy. In 2000, Yoshino et al. described the first two cases of Kikuchi disease following large B-cell lymphoma in two women (27 and 30 years-old), in the course of their remission, suggesting that there is an association between these conditions, as there could be for our patient⁴. As it is a spontaneously resolving disease, there is no specific etiologic treatment for Kikuchi disease. Acetaminophen and NSAIDs can be used to reduce the fever and the pain, if present. Jang et al. reported three cases of patients with severe persisting or recurrent symptoms successfully treated with prednisone⁵. Two case reports illustrate a dramatically good response to hydroxychloroquine, one for recurrent disease and the other in a 9 year-old girl^{6,7}. In our case, the initial symptoms were first treated with NSAIDs, based on a mechanism-based reasoning. Given the persistent, nay worsening, fever, the decision to begin prednisone was made, given the successful cases met in the literature. The patient responded partially to this medication: the fever disappeared. And this fever recurred after the first cycle of chemotherapeutic treatment and was again successfully treated with prednisone. Thus, this case constitutes a new illustration of a severe, persisting, atypical (advanced age, generalized adenopathies) Kikuchi disease, responding to large doses of corticosteroids.

The second concern of this case is the lymphoma. Various issues seem to be interesting regarding this lymphoma in this patient. First, it is her second lymphoma; the subsequent question to ask is: is this a relapse of her eleven-year-old diffuse large B-cell lymphoma or a new one, with a different clonal origin (various studies have shown that long term survivors of lymphomas have an increased risk of developing a second malignancy)? The biopsy is necessary to make the diagnosis, but comparison of histological characteristics alone could frequently be insufficient to

distinguish new lymphomas from recurrences, as it was in this case. An interesting technique to differentiate between a recurrence and a new mutation in B-lymphomas is the analysis of VDJ rearrangement of B-cell IgH genes⁸. In our case, this analysis was made on the B-cell component of this second lymphoma and was positive, but was not performed eleven years ago, so the comparison is impossible and the uncertainty persists... Thus, in this case, distinguishing both conditions is important to determine the subsequent treatment. Actually, non-relapsing advanced stage (Ann Arbor III-IV) diffuse large B cell lymphoma are usually treated with high-dose systemic chemotherapy and the recombinant anti CD-20 antibody (Rituximab), although a study showed that early autologous stem cell transplantation improved progression-free survival among patients with high-risk disease who responded well to induction therapy as well⁹, while relapsing cases are preferentially treated by transplantation, if the patient is eligible.

Another diagnosis challenge is how to classify histologically this lymphoma. Is it really a biclonal, diffuse large B cell and angioimmunoblastic T, lymphoma or a special entity called T-cell rich/histiocyte-rich large B cell lymphoma, described for the first time in 2002 by Achten et al.¹⁰ and recognized by the World Health Organisation as a separate clinicopathological entity since 2008¹¹. Table 2 sums the principal arguments toward (+) and against (-) one and the other pathological conditions.

There is no immunohistochemical or genetic proof of T-cell monoclonality in the first analysis of the biopsy, neither than in the second one. On this basis, the diagnosis of T-cell rich B cell lymphoma is more likely, but the certain diagnosis cannot be made. Shimizu et al. reported, in 1989, a case of a T-cell lymphoma following a B-cell lymphoma after years of remission that could be explained by two mechanisms: should it be a treatment-related second lymphoma (in our case, added to a relapse) or a transformed lymphoid stem cell that underwent intraclonal conversion from B- to T-cell lines¹².

The question of the management should now be asked. The two conditions have an aggressive behaviour and should be treated rapidly. The CORAL study has shown that the best treatment for relapsing diffuse large B cell lymphoma is chemotherapy (ICE or DHAP), plus Rituximab if the patient had not received it before, followed by autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT), followed or not by Rituximab maintenance therapy¹³. For the angioimmunoblastic T lymphoma, retrospective and observational studies have shown that auto-HCT is associated with higher complete remission and survival rates than prednisone therapy alone or combination chemotherapy^{14,15}. Until the date, no study has been done regarding the treatment of T-cell rich/histiocyte rich large B cell lymphoma, but a mechanism-based reasoning would recommend an empiric treatment based on chemotherapy plus Rituximab, possibly followed by auto-HCT if it is an advanced stage or relapsing disease.

Table 2. Differential diagnosis between T-cell rich large B cell lymphoma and biclonal (diffuse large B-cell plus angioimmunoblastic T) lymphoma

	+	-
T-cell rich large B cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> • B cells CD 20+, CD5-, CD10-, bcl-6+ • IgH gene rearrangement • General frequency B lymphomas > T lymphomas (85% vs. 15% of all lymphomas) • Diffuse growth (vs. nodular) • High IPI 	<ul style="list-style-type: none"> • Age 66 (median 49) • 45% of B cells (WHO criteria : < 10%) • Men predominance
Biclonal (diffuse large B cell and angioimmunoblastic T) lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> • Presence of T cells CD 3 - (+ in cytometry), CD 2+, CD 5+, CD10+, TdT- • Age (median 60-65) • Generalized lymphadenopathy, splenomegaly • High IPI 	<ul style="list-style-type: none"> • Very low incidence of the angioimmunoblastic lymphoma (USA: 0,05/100 000/year) • No genetic or immunohistochemistry proof of T-cell monoclonality • Very low incidence of multiple different lymphoma • No prominent neovascularization observed

There is no consensus or guideline regarding the treatment to establish in this case, as the precise diagnosis of the type of lymphoma cannot be made. Given the evidence existing for the possible types of lymphoma and the fact that the first lymphoma occurred eleven years ago and wasn't treated with the maximal dose of anthracyclines, first-line aggressive treatment should be tried. The elevated IPI score, the patient's age and relatively good health and the concomitant Kikuchi disease are other arguments to consider an autologous hematopoietic stem cell transplantation following intense chemotherapy (four cycles of R-megaCHOP regimen), as it was decided for our patient.

CONCLUSIONS

The interest of this case is to present a diagnostic challenge for a lymphoma in a patient with a history of another lymphoma. First, regarding the clinical presentation and the results of the first biopsy, the diagnosis of Kikuchi disease was made, supported by the fact that this disease was associated with a history of B-cell lymphoma in two cases reported in the literature⁴. The patient was treated with the recommended first-line, and afterwards, given the persisting symptoms, second-line treatments, as recommended in the literature^{2,5}. But this rare, benign disease has hidden a second lymphoma; here is the second part of the challenge: classifying precisely a mixed cellularity lymphoma in a patient with a history of lymphoma: is it a relapse or a new lymphoma? What is the precise type of lymphoma encountered here? What is its subsequent pathological mechanism? With the actual knowledge, these questions are hard to answer...Following the strict rules of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, our case enters into no precise classification⁹. But

the aim of the physician is to treat the patient and, regarding the most recent and reliable data from the literature, the best treatment option seems to have been chosen in our particular case.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Our case emphasizes the importance of outruling a serious and frequent disease which can explain a clinical condition when a patient doesn't respond to the treatment of a firstly diagnosed benign condition. In the case of adenopathies, biopsies should be repeated if severe symptoms resist treatment. In a patient with a history of lymphoma in remission with a second lymphoma, it's important to distinguish between a relapse and a new disease only insofar as it could have an effect on prognosis and treatment.

RÉFÉRENCES

1. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med.* 1996 Oct; 101(4):401-5.
2. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol.* 2007 Jan; 26(1):50-4. Epub 2006 Mar 15.
3. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* 1988 Nov; 5(4):329-45.
4. Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenaka K, Nose S, Yamadori I *et al.* Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) following diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol.* 2000 Oct; 31(10):1328-31.
5. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol.* 2000 Sep; 114(9):709-11.
6. Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, Ariga R, Loew J, Sha BE. Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 15; 39(12):e124-6. Epub 2004 Nov 21.
7. Chen PH, Huang YF, Tang CW, Wann SR, Chang HT. Kikuchi-Fujimoto disease: an amazing response to hydroxychloroquine. *Eur J Pediatr.* 2010 Dec; 169(12):1557-9. Epub 2010 Jul 20.
8. Libra M, De Re V, Gloghini A, Navolanic PM, Carbone A, Boiocchi M. Second primary lymphoma or recurrence: a dilemma solved by VDJ rearrangement analysis. *Leuk Lymphoma.* 2004 Aug; 45(8):1539-43.
9. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA *et al.* Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31; 369(18):1681-90.
10. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1; 20(5):1269-77.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H *et al.*, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.
12. Shimizu K, Hirano M, Maruyama F, Itoh M, Hara K, Ino T *et al.* T-cell malignancy following B-cell lymphoma in remission. *Am J Clin Pathol.* 1989 Sep; 92(3):362-6.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27):4184-90.
14. Siegert W, Agthe A, Griesser H, Schwerdtfeger R, Brittinger G, Engelhard M *et al.* Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. *Kiel Lymphoma Study Group. Ann Intern Med.* 1992 Sep 1; 117(5):364-70.
15. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, Caballero D, Metzner B, Kobbe G *et al.*; Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10; 26(2):218-24.

AFFILIATIONS

- 1 Department of Hematology, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona
- 2 Department of Pathology, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona
- 3 Department of Hematology, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona

SHORT TITLE

Kikuchi disease and second lymphoma

TITRE COURT

Maladie de Kikuchi et lymphome secondaire

Correspondance

Dr. MAXIME VALET

Rue de la Saisinne, 123
B-7061 Thieusies

Email : maxime.valet@student.uclouvain.be

QUESTIONS ÉTHIQUES RELATIVES À LA PERSONNE TRISOMIQUE EN FIN DE VIE

V. Gilliaux,¹ A. Hanson,¹ I. Dagneaux,² Q. Gilliaux,¹ S. Haeck,¹ J. Hammer,¹ A. Hanot,¹ M. Holderbeke¹

Une situation vécue a interpellé des étudiants en médecine. Un patient âgé de 54 ans, atteint du syndrome de Down, arrive au service des urgences avec une altération de l'état général et une suspicion de pneumonie ; il a présenté récemment un épisode de rectorragies et des douleurs abdominales. Quelle est l'attitude diagnostique la plus adéquate ?

À partir de sources scientifiques, éthiques et juridiques, nous apportons une vision nouvelle quant à l'approche de ce type de situation.

Que savons-nous à ce propos ?

Dans la population trisomique

- ◆ Hétérogénéité en termes de QI
- ◆ Espérance de vie < population générale

Question du handicap mental

- ◆ Évolution de la considération sociétale
- ◆ Existence d'outils communicationnels

Absence de recommandations claires quant à ce type de situation

Que nous apporte cet article ?

- ◆ Autonomie et communication : approche réflexive
- ◆ Implication des aspects légaux
- ◆ Articulation des différentes approches et diagramme décisionnel

Ethical questions relating to a trisomic person in the final stages of life

A situation that occurred in our hospital attracted the attention of medical students. A 54-year-old-patient with Down's syndrome attended the emergency department because of a change in general health state, with a suspicion of pneumonia, a recent episode of rectal bleeding, and abdominal pain. Given this scenario, what would be the most suitable diagnostic procedure?

Based on scientific, ethical, and legal features, this article brings about a new vision on potential approaches for this type of scenario.

What is already known about the topic?

In the trisomic population

- ◆ Heterogeneity in terms of IQ
- ◆ Life expectancy < general population

Issue of mental disability

- ◆ Evolution of societal consideration
- ◆ Existence of communication tools

Lack of clear recommendations about this kind of situation

What does this article bring up for us?

- ◆ Autonomy and communication: reflective approach
- ◆ Implications of the legal aspects
- ◆ Articulation of different approaches and decision tree

KEY WORDS

Trisomy 21, Down's syndrome, end of life, autonomy, legal protection of the incapable persons, mental deficiency.

INTRODUCTION

Présentation de la situation

Monsieur C., âgé de 54 ans, est atteint du syndrome de Down et vit en maison de repos et de soins. La communication avec lui est assez réduite. Depuis quelques jours, il présente un encombrement bronchique important ainsi qu'une nette dégradation de l'état général avec apathie. Il a, par ailleurs, présenté récemment un épisode de rectorragies. Il arrive aux urgences, seul, envoyé par son médecin traitant, pour suspicion clinique d'une pneumonie basale gauche et pour bilan d'altération de l'état général. Sur base de l'examen clinique et des examens complémentaires, on conclut à une pneumonie sans germe identifié

MOTS-CLÉS ▶ Trisomie 21, syndrome de Down, fin de vie, autonomie, protection juridique des personnes incapable, déficit cognitif.

avec insuffisance respiratoire aiguë. Il présente, par ailleurs, un globe urinaire récidivant justifiant la mise en place d'une sonde à demeure.

Monsieur C. n'a pour famille qu'une sœur résidant en France. Ne pouvant s'occuper de son frère, elle a demandé sa mise sous tutelle ; un avocat a signé une autorisation d'examen et/ou traitement chirurgical et médical il y a un an (réalisée pour une hospitalisation précédente). L'autorisation consiste à « permettre au médecin qui traite Monsieur C. d'appliquer sur ce dernier les actes médicaux et chirurgicaux nécessaires à l'établissement de son diagnostic et/ou de son traitement ».

La communication limitée rend la prise en charge compliquée. Le médecin n'arrive pas à faire comprendre à Monsieur C. les bénéfices et les risques des différents examens et traitements proposés. Le patient ne peut donc pas faire de choix consenti, libre et éclairé.

Durant cette hospitalisation, s'est posée la question d'une colonoscopie dans le but de diagnostiquer un éventuel cancer colique, évoqué à partir des épisodes de douleurs abdominales et de rectorragies. Ce type de décision est habituellement pris en tenant compte de l'âge du patient, or, la trisomie 21 s'associe à une diminution de l'espérance de vie (moyenne : 60 ans) : doit-on considérer ce patient comme étant en fin de vie et adopter une attitude diagnostique et thérapeutique similaire à celle adoptée pour un patient sans handicap de 85 ans avec le même tableau clinique ?

Questions suscitées par l'histoire clinique

Comment faciliter la communication avec un patient atteint d'un déficit cognitif, comme dans le cadre d'une trisomie 21 ? Comment l'impliquer au maximum dans les décisions qui le concernent ?

Quel est le rôle du médecin vis à vis d'un patient sous tutelle ? Quelle place a encore la famille ?

Dans quelle mesure le handicap du patient, et l'espérance de vie conséquente, doit-il être pris en compte dans la prise en charge médicale ?

ANALYSE DE LA PROBLÉMATIQUE

Approche scientifique

1. Retard mental et dysfonction cognitive

L'étude de Parikh et Goyel (1) montre qu'il y a une hétérogénéité au sein de la population trisomique en termes de Quotient Intellectuel (QI) : ce dernier peut se situer au-delà de 70, qui est le seuil de « normalité », ou dans la majorité des cas en dessous de 50, ce qui équivaut à un retard mental significatif (Figure 1). Notons que la trisomie 21

Degree	I.Q. range	No. (n = 375)	%
Borderline	70-84	07	1.9
Mild	55-69	34	9.1
Moderate	40-54	124	33.1
Severe	25-39	160	42.7
Profound	Less than 24	43	11.5

* 7 cases could not be tested*

Figure 1. Tableau illustrant l'hétérogénéité au sein de la population trisomique en termes de Quotient Intellectuel (QI) : ce dernier peut se situer au-delà de 70, qui est le seuil de « normalité », ou dans la majorité des cas en dessous de 50, ce qui équivaut à un retard mental significatif.

« Figure tirée de PARIKH, A.P., GOYEL, N.A., "Mental performance in Down syndrome", *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 57, n°2, 1990, pp. 261-263 ».

est la première cause de retard mental dans la population générale.

D'autre part, on observe souvent dans cette population vers l'âge de 40 ans un déclin des fonctions cognitives et chez certains une démence d'Alzheimer. La prévalence de celle-ci augmente avec l'âge et est de 50 à 70% à l'âge de 60 ans (2) alors que dans une population non trisomique, elle apparaît beaucoup plus tard (environ 1% à l'âge de 60 ans et 20% à l'âge de 85 ans (3)).

Dans notre situation, nous comprenons que le patient ait été placé sous tutelle (cf. le paragraphe « approche juridique »), comme la plupart des patients trisomiques. Son retard mental et la probable diminution de ses fonctions cognitives entraînent une réduction importante de sa capacité de décision.

2. Causes de mortalité et espérance de vie

Une étude américaine (4) répertorie les causes de mortalité dans une population atteinte du syndrome de Down (Figure 2). Les premières causes dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans sont la pneumonie et les autres infections respiratoires. Par contre, il y a environ 25 fois moins de morts par cancer chez les trisomiques par rapport à la population générale du même âge. En particulier, on observe un ratio très faible de mortalité par cancer du côlon par rapport à la population générale. Les néoplasies les plus fréquemment rencontrées après les leucémies chez les patients trisomiques sont les cancers testiculaires, hépatiques et gastriques. (5)

Enfin, la courbe de survie des patients atteints de trisomie 21 a été étudiée par Glasson *et al.* (6). L'espérance de vie moyenne à la naissance est légèrement inférieure à 60 ans. La courbe de survie commence à chuter vers l'âge de 50-55

Disorder*	Age <10		Age 10-19		Age 20-29		Age 30-39		Age 40-49		Age 50-59		Age ≥60	
	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)	n	SMOR (95% CI)
Aspiration, pneumonia or influenza	620	3.00 (2.75-3.28)	109	4.15 (3.36-5.11)	260	5.80 (5.05-6.66)	315	4.65 (4.11-5.27)	647	8.03 (7.31-8.82)	1632	14.3 (13.4-15.3)	1616	11.3 (10.5-12.1)
Congenital heart defects	2980	14.3 (13.4-15.1)	423	68.4 (58.5-79.9)	627	85.5 (75.9-96.4)	493	73.8 (65.4-83.2)	315	43.7 (38.3-50.0)	159	25.4 (21.4-30.2)	69	19.3 (15.0-24.6)
Other congenital anomalies	480	0.77 (0.70-0.85)	13	1.13 (0.65-1.97)	20	2.13 (1.36-3.34)	19	3.14 (1.98-4.96)	23	3.84 (2.53-5.82)	25	3.60 (2.42-5.37)	16	3.38 (2.06-5.54)
Ischaemic heart disease	17	1.14 (0.70-1.85)	14	4.55 (2.64-7.85)	44	2.22 (1.64-3.02)	80	0.84 (0.67-1.06)	166	0.42 (0.36-0.50)	407	0.38 (0.34-0.42)	530	0.40 (0.37-0.44)
Dementia	5	0.84 (0.34-2.04)	0	0.00† (0.00-6.15)	0	0.00† (0.00-6.15)	8	8.79 (4.29-18.0)	156	116.0 (93.6-143.8)	430	66.9 (59.5-75.3)	402	10.9 (9.79-12.2)
Leukaemia	164	3.31 (2.79-3.93)	55	2.26 (1.70-2.99)	49	2.11 (1.58-2.81)	33	1.47 (1.04-2.08)	14	0.52 (0.30-0.87)	15	0.35 (0.21-0.58)	15	0.39 (0.24-0.65)
Other malignancy	10	0.09 (0.05-0.18)	11	0.23 (0.13-0.42)	19	0.17 (0.11-0.26)	47	0.14 (0.11-0.19)	85	0.09 (0.07-0.11)	93	0.04 (0.03-0.05)	79	0.044 (0.04-0.06)

*See table 1 for ICD9 codes; †When there were no deaths from Down's syndrome, we calculated expected number of cases on the basis of stratum-specific mortality rates in non-Down's syndrome deaths and used Poisson distribution to estimate 95% CI.

Figure 2. Tableau répertoriant les causes de mortalité dans une population atteinte du syndrome de Down. La comparaison est effectuée via un SMOR (*Standardised Mortality Odds Ratio*), qui est un indice comparatif de mortalité. Les premières causes dans la tranche d'âge de notre patient (50-59 ans) sont la pneumonie et autres infections respiratoires.

« Figure tirée de YANG, Q., RASMUSSEN, S.A., FRIEDMAN, J.M., "Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study", *Lancet*, vol. 359, n°9311, 2002, pp. 1019-1025 ».

ans, l'espérance de vie résiduelle moyenne devenant alors inférieure à 15 ans.

L'espérance de vie résiduelle de notre patient âgé de 54 ans est donc estimée à 10 ans : nous le considérerons comme un patient âgé de plus de 75 ans, par analogie à la population générale. Etant donné cette estimation, la néoplasie colique si elle est présente, ne sera probablement pas la cause de sa mort.

3. Prise en charge diagnostique

À propos de la colonoscopie, il importe de distinguer les situations de dépistage et de diagnostic. Dans notre situation, le patient est symptomatique, nous sommes donc dans une démarche diagnostique. Les recommandations de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) (7) concernent la colonoscopie de dépistage uniquement, injustifiée chez un patient âgé de plus de 75 ans, dans la population générale. Elles ne peuvent donc être appliquées à notre patient.

En l'absence de recommandations claires quant à la mise au point diagnostique d'une suspicion de cancer colorectal chez un patient âgé de plus de 75 ans, la rencontre du Pr. B. Boland* (gériatre aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Belgique) nous aide à prendre une décision : l'état général de notre patient et la récurrence des symptômes sont ici des éléments déterminants quant au bénéfice d'une colonoscopie. Sachant que la pneumonie est une des causes majeures de mortalité chez ce type de patient, une prise en charge optimale à ce niveau est prioritaire avant toute autre mise au point. Ensuite, si son état général le permet, une mise au point sera effectuée selon la récurrence ou non des symptômes suggestifs d'une atteinte colique. En cas d'altération persistante de l'état général, on envisagera

les soins palliatifs. Cette séquence peut être résumée sous forme d'un arbre décisionnel (Figure 3).

Approche éthique

Notre patient trisomique présente les symptômes évocateurs d'une néoplasie colique. La mise au point de ce diagnostic nécessiterait une colonoscopie, complétée par une biopsie.

Quels éléments peuvent nous aider à prendre une décision dans cette situation ?

1. Principes et valeurs bioéthiques

Parmi les quatre grands principes de la bioéthique définis par Beauchamps et Childress (8) les concepts de justice et d'autonomie sont interpellants dans la situation analysée.

Dans un souci de justice, il conviendrait d'assurer la même prise en charge pour notre patient trisomique que pour n'importe quel patient. Mais est-ce la meilleure solution ? Quelle est la décision qui présente le plus d'avantages pour Monsieur C. ? Ce patient étant déjà très dépendant, l'intervention diagnostique ne causera-t-elle pas plus de désagréments ? Notre décision, en tant que professionnel de la santé, doit-elle privilégier une prise en charge maximale (dans une optique de bienfaisance) ou une abstention diagnostique et thérapeutique (dans une optique de non malfaisance) ? Son âge étant assez avancé, cela vaut-il la peine d'entamer des traitements invasifs ? Cela a-t-il du sens ?

L'espérance de vie des patients trisomiques ne cesse d'augmenter, conduisant à l'émergence de nouvelles comorbidités telles que les cancers et les maladies chroniques. Ces nouvelles problématiques amènent avec elles de nouveaux questionnements éthiques qui mériteraient un

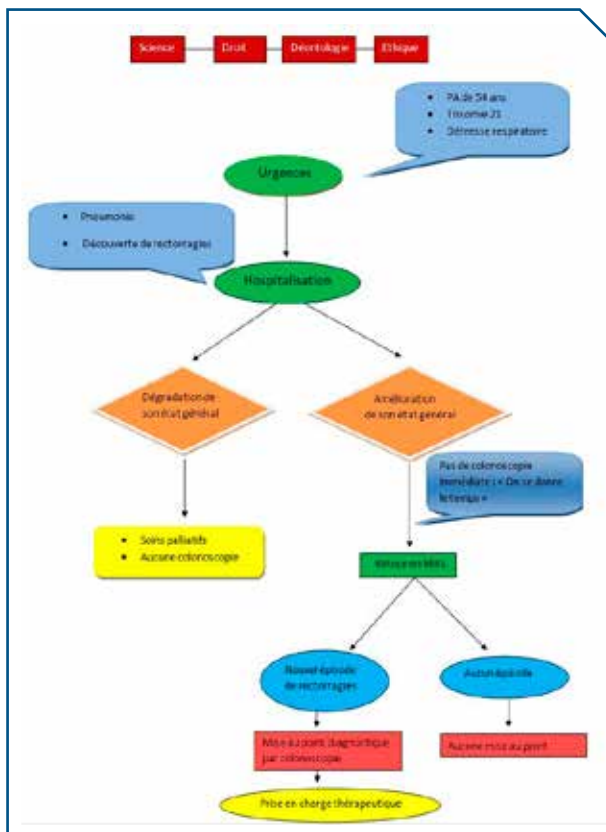


Figure 3. Diagramme décisionnel résumant le scénario de prise en charge.

approfondissement. Beaucoup de médecins admettent en effet réaliser moins de dépistage chez leurs patients handicapés mentaux (9), ce qui retarde le diagnostic déjà rendu compliqué par le manque d'expression des symptômes chez ces patients. Doit-on, dès lors, inclure ces patients dans les protocoles habituels de dépistage afin d'éviter cette disparité ?

Notre patient présente un retard mental et ne peut prendre une décision en toute connaissance de cause. Comment peut-on dès lors assurer le respect de son autonomie ? La mise sous tutelle ne règle pas vraiment cette question et elle en soulève une autre: peut-on être sûr que le responsable légal agisse vraiment pour le bien du patient ? De plus, le patient peut être exclu des décisions si un tiers les prend pour lui. Dans notre situation, ne s'agirait-il pas d'élargir ce concept d'autonomie ? De ne plus seulement parler de consentement éclairé mais de faire en sorte que le patient ait une place la plus active possible dans sa prise en charge : demander l'assistance de psychologues et/ou d'éducateurs pour faciliter la compréhension, assurer la présence d'une personne de confiance, utiliser des pictogrammes, des vidéos (10) ? Nous touchons là à une question éthique essentielle qui mérite que l'on s'y arrête : l'autonomie telle que la définissent Beauchamp et Childress n'est-elle pas à remettre en question face à un patient tel que Mr C ? Prendre soin d'une personne présentant un déficit intellectuel, de surcroît en fin de vie, implique de s'interroger sur la place que nous lui accordons dans la

décision et/ou la discussion, en tenant compte de sa vulnérabilité. Plusieurs auteurs se sont intéressés au problème éthique du respect de l'autonomie chez les personnes handicapées mentales, et ont enrichi notre réflexion éthique à propos de la situation de Mr C¹.

2. L'autonomie de la personne handicapée mentale

Comment considérer une personne trisomique adulte comme autonome ?

- La considération sociétale pour la personne handicapée

En quelques décennies, la personne handicapée mentale est passée du statut d'« objet » à celui de sujet dont les droits fondamentaux doivent être reconnus (11). La considération sociétale de la personne handicapée mentale a évolué parallèlement à la remise en question de la conception de normalité en termes d'intellect et de comportement humain. Il n'y a pas de normalité absolue, car cette dernière correspond à des exigences sociétales particulières, liées à des temps et des lieux particuliers.

À cette absence de frontière nette entre personnes handicapées mentales et personnes dites « normales », s'ajoute l'hétérogénéité de la population dite « handicapée ». Même au sein de la population atteinte du syndrome de Down, force est de constater que la sévérité du handicap mental varie fortement d'un individu à l'autre. Certains semblent même proches de l'indépendance dans la vie quotidienne (nous pensons à l'acteur belge Pascal Duquenne).

Ainsi persiste en nos sociétés un malaise bien présent quant au caractère indéfinissable du concept de « personne handicapée mentale ». L'autonomie d'une personne trisomique devrait dès lors être considérée au cas par cas. On peut lui donner la parole, la rendre sujet, responsable à sa mesure.

Assimiler les personnes trisomiques adultes à des enfants est une attitude couramment observée. Peu de chercheurs leur donnent la parole. Peu d'intervenants leur donnent un statut de sujet adulte, écouté et reconnu. Pourtant, prêter une oreille attentive aux dires de la personne handicapée mentale, voilà bien une attitude des plus humaines, qui lui confère déjà une certaine autonomie. Simone Korff-Sausse (12) défend le postulat selon lequel « tout sujet humain, aussi démuné soit-il, porte une responsabilité éthique ontologique » (p.84). En effet, d'après elle, la personne handicapée mentale est responsable, de par son existence même (ontologiquement), d'une responsabilité anthropologique : par le choc émotionnel que suscite sa vulnérabilité, sa faiblesse, la faille qu'elle constitue à l'égard de l'intégrité humaine, elle est, bien malgré elle, au centre de questionnements éthiques. Simone Korff-Sausse affirme qu'en donnant la parole au sujet handicapé, on lui permet

¹ Peu de travaux éthiques ont été consacrés au cas particulier de la personne atteinte du syndrome de Down. Élargir notre champ de recherche à la personne handicapée mentale en général s'est révélé indispensable.

d'accéder au statut de sujet pensant, car on lui permet d'accéder (potentiellement²) à la connaissance. Le désir de la connaissance régit notre appareil psychique tout autant que le principe de plaisir-déplaisir selon Bion³ : il se trouve ainsi humanisé. Dénier à la personne handicapée mentale tout point de vue éthique, sans la laisser prendre part à la discussion⁴, c'est la réduire au rang d'ignorant bienheureux, c'est lui refuser sans appel le statut d'humain.

- Les difficultés de communication

Pour beaucoup, la difficulté de communication avec la personne handicapée mentale, illustrée par notre situation, est un obstacle à la considération de cette personne comme autonome. La pauvreté de la communication verbale, et des indices non-verbaux habituellement inscrits dans une interaction complexifient la relation soignant-soigné (13). Le soignant se trouve parfois face à des signes atypiques, qui lui échappent (13). Ceci limite sa capacité à créer une relation de confiance avec son patient et l'amène à se poser la question de la conscience de soi chez son patient, de sa conscience d'autrui et du monde. D'où l'incertitude quant à son degré d'autonomie.

Selon C. Pelluchon (14), le respect de l'autonomie et de la dignité humaine ne peut être conditionné aux seules capacités intellectuelles de l'individu (mémoire, raisonnement, langage). Car cela reviendrait à « appréhender l'autre par ce qui lui manque » (p.168), ce qui empêche de concevoir l'« identité du malade au présent » (p.168), de voir ce qu'il exprime aujourd'hui, ici et maintenant, avec ses propres moyens de communication. D'ailleurs, comme le souligne C. Pelluchon, l'autonomie n'a pas toujours été définie par la « capacité à effectuer des choix rationnels ». Aujourd'hui, elle a perdu la dimension universelle que lui avait attribuée Kant⁵, elle est devenue « l'indépendance et l'obéissance à ses désirs dans ce qu'ils ont de plus particulier » (p.170). Cette vision de l'autonomie renforce chez l'individu l'illusion de la maîtrise, et rend d'autant plus insupportable ce qui est imprévisible, incontrôlable, tel que la maladie, le vieillissement, ou encore le handicap.

C. Pelluchon propose de sortir de l'éthique de l'autonomie pour s'ouvrir à une « éthique de la vulnérabilité ». L'enjeu

² Cet accès est toutefois fonction de la capacité de l'individu à émettre une opinion relative à un enjeu éthique le concernant, ce qui nécessite de pouvoir opérer une certaine distanciation avec soi-même, de pouvoir être conscient de soi et des autres. Cette capacité est très variable d'un individu à l'autre, que ce soit au sein de la population handicapée mentale ou au sein de la population dite normale.

³ Wilfred Ruprecht Bion (1897-1979) : diplômé en philosophie, médecin-psychiatre et psychanalyste ; auteur de nombreux ouvrages à orientation psychanalytique.

⁴ E. Hirsch : *l'éthique, ça se discute*.

⁵ En particulier selon une des formulations de l'impératif catégorique : « Agis uniquement d'après la maxime qui fait que tu puisses vouloir en même temps qu'elle devienne une loi universelle » (Fondements, AA IV 421 – cité par Theis (15))

serait, selon elle, de promouvoir un autre humanisme, où la dignité ne s'acquiert pas mais est donnée, ou rendue par l'autre. C. Pelluchon explique que la rencontre avec l'autre, faible et vulnérable, requiert l'acceptation de sa propre vulnérabilité, de son impuissance, le renoncement à la dictature du soi autonome et tout-puissant. Il s'agit de témoigner de l'humanité de l'autre dans un sentiment de responsabilité vis-à-vis d'une personne dépendante, et d'éviter d'être dominé par la peur et le refus de passivité que pourrait nous inspirer un être dont l'anormalité blesse notre idée de l'intégrité humaine.

Plus concrètement, comment faciliter la communication entre le soignant et son patient trisomique, dans une volonté de le rendre plus autonome ? Deux pistes principales sont à envisager.

Faute de pouvoir user des techniques de communication habituelles telles que la parole, ou le langage non-verbal conventionnel, une première piste consiste à s'adapter en tant que soignant à « l'être-au-monde énigmatique » (13, p.14) du patient. D'après P. de Bontridder, cet outil de palliation corporelle débute par l'observation du malade, dans le but d'identifier ses réactions corporelles, ses désignations gestuelles, mimiques, oralisations, vocalisations, etc. « Ce mode de communication est très riche, permet une expression émotionnelle facile et directe, et procède de la communication non-verbale naturelle et spontanée du jeune enfant », affirme l'auteur (p.17). Evidemment, cette démarche, au-delà d'exiger une certaine tolérance à l'inconnu et l'abandon de l'illusion de la maîtrise dont nous parlions plus haut, nécessite temps et stabilité spatio-temporelle, ce qui est rarement acquis en milieu hospitalier.

La seconde piste est moins ardue : il s'agit de consulter les équipes éducatives qui s'occupent quotidiennement du patient, et qui sont détentrices de la compétence et de l'habitude professionnelle à décrypter la valeur intentionnelle des manifestations communicatives du patient. Il arrive qu'il y ait une « personne de référence » qui puisse remplir ce rôle d'« interprète » du patient.

Approche juridique

Notre situation clinique pose question quant au respect des droits du patient et aux recommandations légales en matière de responsabilité. Qui est responsable légalement de ce patient, et qui est autorisé à prendre les décisions d'ordre médical à sa place ? La loi relative aux droits du patient est-elle adaptée aux personnes atteintes de la trisomie 21 ?

Pour éclairer notre réflexion, nous avons rencontré le Professeur Marc Van Overstraeten*, juriste à l'UCL. Nous ne disposons malheureusement pas des données relatives au statut juridique exact de Mr C, nous envisageons donc plusieurs possibilités parmi les systèmes de protection des personnes incapables prévus par la loi (avant le 1^{er} septembre 2014, où est intervenu un changement de loi – cf. infra). La première hypothèse est celle du régime de l'interdiction,

dans lequel la personne est placée sous tutelle pour "état d'imbécillité ou de démence". Ce régime prive la personne de toute capacité d'action (16, p.5). La seconde hypothèse correspond au régime de la minorité prolongée, statut de protection juridique des personnes atteintes d'affections congénitales les rendant incapables. Dans ces deux types de régime, un tuteur est désigné par le juge de paix. La troisième hypothèse est celle de l'administration provisoire des biens, où un administrateur est désigné pour gérer le patrimoine de la personne incapable. Si l'avocat est effectivement le tuteur de Mr C (première ou deuxième hypothèse), c'est à lui que revient le droit d'exercer ses droits au niveau médical, d'après l'article 13 (chapitre 4) de la loi du 22 août 2002 (17). Si par contre l'avocat est l'administrateur des biens de Mr C, il n'est pas en droit de prendre des décisions d'ordre médical pour ce dernier.

La loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient est applicable pour Mr C, s'il est inscrit dans un régime juridique de protection de la personne incapable. Quelle que soit la personne responsable légalement de ce patient, elle est tenue d'exercer les droits du patient à sa place, et donc son droit à l'information et au consentement libre et éclairé. L'autorisation signée par l'avocat, donnant les pleins pouvoirs au médecin est illégale, quand bien même l'avocat serait le tuteur de Mr C. En effet, on peut qualifier ce document de « consentement non éclairé », car l'avocat n'avait, au moment où il l'a écrit, pas connaissance des informations médicales relatives à l'état de santé de notre patient, et des actes spécifiques pour lesquels son consentement libre et éclairé en tant que tuteur éventuel aurait été requis. Ce document ne peut être accepté par un médecin.

Dans le cadre de la loi entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2014, un patient tel que celui dont nous avons évoqué la situation devrait bénéficier d'une protection judiciaire, où « le juge de paix met en place un accompagnement individualisé de la personne protégée. Il désigne à cet effet un administrateur pour assister ou représenter cette personne » (16, p.6). Il s'agira de déterminer quels actes peut poser la personne, de lui assurer assistance ou représentation pour les actes qu'elle ne peut réaliser. En effet, « le juge de paix doit déterminer explicitement pour quels actes importants la personne protégée est incapable » (16, p.18) ; cette dernière « conserve toute sa capacité dans les matières pour lesquelles le juge n'a rien précisé » (16, p.18). Il est à noter que dans notre situation, les trois régimes

évoqués (administration provisoire, minorité prolongée et interdiction) restent d'application puisque le statut de Mr C a été instauré avant l'apparition de la nouvelle loi. Néanmoins, une adaptation du régime pourrait être appliquée en accord avec cette dernière (16, p.30).

CONCLUSION

L'histoire de Mr C, patient trisomique, met en lumière les questions éthiques qui surgissent lorsqu'il s'agit de prendre en charge une personne vulnérable.

L'approche juridique nous a éclairés quant aux moyens de le protéger et de lui permettre d'exercer ses droits, avec l'aide de son représentant légal. L'approche scientifique nous a appris dans quelle mesure le handicap de notre patient avait un impact dans sa prise en charge : le fait de savoir que l'espérance de vie résiduelle d'un patient trisomique âgé de 54 ans est d'environ 10 ans permet d'assimiler notre patient à une personne non handicapée âgée de plus de 75 ans, ce qui oriente notre raisonnement clinique, nos démarches diagnostiques et thérapeutiques. L'approche éthique nous a enjoint à élargir le principe d'autonomie chez la personne vulnérable : faire l'effort d'écouter cette personne en s'adaptant à son mode de communication permet de lui reconnaître une certaine autonomie, celle d'un sujet, basée davantage sur son humanité que sur sa capacité à faire des choix.

Ainsi éclairés par ces différentes approches et notre réflexion en groupe, nous avons imaginé un scénario possible pour une prise en charge éthiquement acceptable de Mr C. Ce scénario est résumé dans un arbre décisionnel (Figure 3).

Face à ce patient trisomique âgé, admis aux urgences pour une pneumonie avec altération de l'état général et présentant des rectorragies légères (les hémorroïdes ayant été exclu par l'examen proctologique), nous proposons d'attendre quelques jours afin de confirmer la chronicité de ces rectorragies, et de permettre au patient de guérir de sa pneumonie avant toute autre mise au point. Comme nous l'a dit le Pr. B. Boland[®] lors de notre rencontre, « se donner le temps de réfléchir, c'est une bonne réponse en éthique ».

RÉFÉRENCES

1. Parikh AP, Goyal NA. "Mental performance in Down syndrome". *Ind J Ped* 1990; 57 (2): 261-263.
2. Nelson L, Johnson JK, Freedman M. *et al.* "Learning and memory as a function of age in Down syndrome: a study using animal-based tasks". *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psych* 2005; 29 (3): 443-453.
3. Hofman A, Rocca WA, Brayne C *et al.* "The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group", *Int J Epidemiol* 1991; 20 (3): 736-748.
4. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. "Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study". *Lancet* 2002; 359(9311): 1019-1025.

RÉFÉRENCES

- Hill DA, Gridley G, Cnattingius S *et al.* "Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome". *Arch Inter Med* 2003; (163) (6) : 705-711.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R *et al.* "The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling". *Clin Gen* 2002; 62 (5): 390-393.
- Dépistage du cancer colorectal en médecine générale, consulté en ligne le 05/01/2015 : <http://www.ssmg.be/prevention/depistage-des-cancers?id=285>.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Les principes de l'éthique biomédicale*, Les Belles Lettres, Paris, 2008.
- Aulagnier M, Gourheux JC, Paraponaris A, Garnier JP, Villani P, Verger P. "La prise en charge des patients handicapés en médecine générale libérale : une enquête auprès d'un panel de médecins généralistes en Provence Alpes Côte d'Azur". *Ann Réadapt Méd Phys* 2004 ; 47 : 98-104.
- Fisher CB. "Goodness-of-fit ethic for informed consent to research involving adults with mental retardation and developmental disabilities". *Ment Retard Devel Disabil Res Rev* 2003; 9: 27-31. Fordham University Center for Ethics Education, Bronx, New York.
- Diederich N. "Le handicap mental", in : HIRSCH, E., *Ethique, médecine et société : comprendre, réfléchir, décider*, ESPACE Ethique, Paris, 2007, p. 621.
- Korff-Sausse S. "Responsabilité éthique du point de vue de la personne handicapée elle-même", In : SCELLES, R., *L'éthique des pratiques cliniques*, Eres, Ramonville Saint-Agnes, 2008, p. 77.
- De Bontridder P. "Visages énigmatiques de la personne atteinte de polyhandicap", *Eth Clin* 2009 ; 56.
- Pelluchon C. "Pour une éthique de la vulnérabilité". *Raison publique (éthique, politique et société)*, 2009 ; 11 : 165-178.
- Theis R. "L'impératif catégorique : des énoncés à l'énonciation", *Le Portique* [En ligne], 15 | 2005, mis en ligne le 15 décembre 2007, consulté le 06 janvier 2015. URL : <http://leportique.revues.org/597>
- Fondation Roi Baudouin, Fédération du notariat belge, Service Public Fédéral Justice. *Protéger la personne et son patrimoine – Quand elle n'est pas ou plus en mesure de le faire seule*. Brochure D/2848/2014/29
- Loi sur les droits du patient, consultée en ligne le 18/11/2013 : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2002082245.

AFFILIATIONS

- Etudiants en médecine, Université catholique de Louvain
- Médecin généraliste et doctorante en Philosophie, animatrice d'un séminaire de formation à l'éthique en Faculté de médecine, Université catholique de Louvain

NOTES

- * Les personnes interrogées l'ont été dans le cadre strict d'un avis personnel relatif à cette situation spécifique

Correspondance

Dr. VINCENT GILLIAUX

Université catholique de Louvain – Promotion 2015
Email : vincent.gilliaux@student.uclouvain.be et/ou
vincentgilliaux@gmail.com

UNE NOUVELLE SPÉCIALISATION OUVERTE AUX MÉDECINS: LA SEXOLOGIE CLINIQUE

P. De Sutter (1), F. Adam (2)

La sexologie est une discipline en plein développement car l'évolution des mœurs va vers une demande d'aide croissante des patients souffrant de dysfonctions sexuelles. Il existe actuellement encore de nombreuses cliniques et hôpitaux en Belgique qui n'ont pas de sexologue. Plusieurs régions de Wallonie sont dépourvues de sexologues universitaires. Cet article vise à mieux comprendre les offres de formations existantes à l'UCL.

Sexology is a discipline in full development because the evolution of morals is going toward a growing demand for help patients suffering from sexual dysfunction. Actually, there are still many clinics and hospitals in Belgium which do not have a sexologist. Several regions of Wallonia are devoid of qualified sexologists. This article aims to better understand the offerings of existing training courses at Université catholique de Louvain in Belgium

KEY WORDS

Sexology, training courses

1. LA SEXOLOGIE À TRAVERS LE TEMPS...

Depuis le début du XXe siècle, la sexualité est un sujet d'intérêt scientifique en Occident et dans d'autres régions du monde. Cette croissance d'intérêt s'explique par la libéralisation des mœurs sexuelles qui a été influencée par plusieurs facteurs : accès généralisé à l'instruction, l'évolution des sciences, l'augmentation du niveau de vie, le temps consacré aux loisirs,... La baisse du pouvoir de certaines religions, la montée du féminisme ainsi que les lois sur le divorce et l'avortement ont aussi participé au changement des mentalités qui a mené à la «révolution sexuelle» des années 1960 à 1970. De plus, l'arrivée de la pilule contraceptive en 1965 a rendu légitime le droit des femmes au plaisir sexuel et à l'affirmation de leurs besoins (1). Aussi, l'activité sexuelle est devenue de plus en plus le symbole de la cohésion du couple et n'est plus perçue comme un devoir conjugal (2).

Avant la révolution sexuelle des années 1970, la sexualité était envisagée à travers des théories et des modèles principalement axés sur les approches psychanalytiques. Ces interventions consistaient généralement en des thérapies verbales et d'introspection, pour la plupart en entretien individuel. La sexologie contemporaine prend naissance avec les travaux de Master et Johnson (3,4). Ceux-ci vont proposer des méthodes de thérapies sexuelles conjugales qui vont faire évoluer les conceptions. Le couple devient alors l'unité de traitement du dysfonctionnement sexuel. Les interventions sont davantage orientées sur un programme d'exercices visant à changer les habitudes sexuelles du couple en pratiquant divers types de caresses, en découvrant les préférences sexuelles, en réduisant l'anxiété de performance et en améliorant la communication sexuelle au sein du couple. Par la suite, la dimension cognitive a été mise en avant en identifiant les croyances souvent enracinées et liées notamment à l'éducation reçue. Celles-ci influenceraient les réponses sexuelles et pourraient entraîner des problèmes sexuels importants. Dans les années 1980, la dimension biologique liée à des facteurs neurologiques, métaboliques et hormonaux (par exemple : anomalie de la testostérone, trouble de l'érection) a plus régulièrement été prise en compte dans les problématiques sexuelles (5).

2. QU'EST-CE QUE LA SANTÉ SEXUELLE ?

Pourquoi chercher à épanouir notre sexualité ? Dans quelle mesure peut-elle contribuer au bien-être des êtres humains ? La santé sexuelle est définie par la

World Health Organization (6) comme «un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social relatif à la sexualité et non seulement l'absence de maladie ou de dysfonctionnement. La santé sexuelle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que de la possibilité d'avoir des expériences sexuelles agréables et « sécurisées », libre de contrainte, de discrimination et de violence»

La sexualité ne se résume donc pas à un ou deux aspects mais bien à une multitude de dimensions médicales et non médicales. Actuellement, il y a pénurie de médecins-sexologues en Belgique et en France. De nombreux hôpitaux et cliniques ne possèdent pas encore de service de sexologie et sont intéressés à en ouvrir. Plusieurs régions de Wallonie ne sont pas desservies par des médecins-sexologues, ni même par des sexologues non-médecins. Or, l'évolution des mœurs va vers une demande d'aide croissante des patients souffrant de dysfonctions sexuelles (trouble de l'érection, éjaculation précoce, baisse de désir sexuel, trouble de l'orgasme,...). C'est pourquoi, une formation en sexologie clinique devrait permettre d'intégrer une approche sexo-affective et relationnelle, sans s'afficher forcément comme « sexologue », dans les maladies chroniques et les situations médicales inexplicables quel que soit l'âge du patient. Depuis quelques années, certains médecins généralistes et spécialistes décident de s'installer à temps partiel comme sexologue (par exemple une journée par semaine) et de consacrer le reste du temps à leur patientèle habituelle. Cela leur permet de varier leur pratique et de rencontrer un nouveau type de clientèle.

QUELLES FORMATIONS POSSIBLES À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN ?

L'Université catholique de Louvain (UCL) fut la première université en Belgique et en Europe à ouvrir un programme axé sur l'étude de la sexualité (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. Elle offre un *master en sciences de la famille et de la sexualité, finalité sexologie*, ainsi qu'un *certificat universitaire en sexologie clinique appliquée*. Depuis la rentrée 2014, l'école de sexologie et des sciences de la famille de l'UCL a opéré une réforme de programme fondamentale et vous propose une réelle synergie entre la Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation et la Faculté de médecine.

1. Le master en sciences de la famille et de la sexualité, finalité sexologie (120 ECTS)

S'adresse avant tout aux jeunes diplômés de médecine, de psychologie ou de kinésithérapie (spécialisation en périnéologie) ou sur dossier VAE pour les autres diplômés. Le but est d'obtenir une solide formation interdisciplinaire par une formation universitaire de haut niveau afin d'aider la personne en souffrance dans sa vie sexuelle, ou dont les comportements sexuels sont dysfonctionnels.

Le master vous propose...

Une formation rigoureuse de la sexologie selon une approche interdisciplinaire consacrée à des problématiques du couple, de la famille et de la sexualité. Elle articule théorie et pratique autour de l'expérience des participants.

AU PROGRAMME →

[Liste des activités proposées dans le cadre de ce master. Le programme détaillé est publié sur le web.]

Le master est constitué

→ d'un tronc commun ;

→ de deux finalités spécialisées et de deux options coordonnées avec les finalités

TRONC COMMUN

Fondements : biologie, droit, psychologie, sociologie →	Approches biologiques de la fonction sexuelle et de la reproduction humaine ; Approches juridiques de la famille et de la sexualité ; Approches psychologiques de la famille et du couple ; Approches sociologiques de la famille et du couple ; Questions spéciales : éthique dans le domaine de la famille, du couple et de la sexualité ; Questions spéciales : éducation sexuelle et prévention ; Questions spéciales : approches psychologiques des sexualités contemporaines ; Sociologie du genre et de la sexualité
Stage →	Immersion en milieu professionnel
Mémoire →	Réalisation d'un travail personnel

VOUS SPÉCIALISER : UNE FINALITÉ [30]

Sexologie	Diagnostics et traitements sexologiques ; Clinique conjugale sexologique ; Sexualité et handicap ; Séminaire : Dysfonctions sexuelles, analyses et interventions ; Médecine sexuelle ; Séminaire de médecine sexuelle.
Approche interdisciplinaire de la famille et du couple →	Anthropologie culturelle de la famille et du couple ; Histoire de la famille, du couple et de la sexualité ; Approche de genre sur le couple et la famille ; Philosophie de la famille et du couple ; Politiques de la famille ; Méthodologie de la recherche dans le domaine du couple et de la famille ; Séminaire de recherche interdisciplinaire dans le domaine du couple et de la famille.

VOUS SPÉCIALISER : UNE OPTION [30]

Approche psychologique de la sexualité →	Psychologie de la multiculturalité et de la diversité ; Psychologie des émotions ; Self and identity development : a lifespan perspective ; Déviance, violences et sexualité
Famille, couple et éthique →	Questions contemporaines de parenté et de parentalité ; Questions contemporaines autour de la conjugalité : problématisation et prévention ; Cours au choix.

L'équipe enseignante se compose essentiellement d'experts en sexologie : Y. Bestgen, S. Cap, P. Collart, J. De Mol, X. De Muylder, P. De Sutter, N. Frogneux, B. Gabriel, , M. Géonet, S. Heene-Wolf, M., Hermans, A. Hubin, G. Lories, J. Marquet, L. Meria, N. Michaux, Th. Moreau, R. Opsomer, P. Reman, Ch. Reynaert, I. Roskam, P. Servais, J. Sosson et S. Van Den Broucke.

Durée et lieu ?

Il s'agit d'un programme de deux années de master à temps plein. Cependant, il est possible de l'étaler sur 4 années à temps partiel. L'horaire est adapté pour être suivi par des étudiants qui travaillent et les cours sont regroupés au maximum sur seulement deux journées. Dans sa version « étalée » ce master peut être suivi en même temps qu'une activité professionnelle. Les cours sont dispensés sur deux sites : Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation (Louvain-La-Neuve) et Faculté de médecine (Louvain en Woluwe).

Conditions d'admission ?

→ **Accès direct**

Diplômés universitaires du 2e cycle (licence, master) en médecine, en sciences psychologiques et en kinésithérapie (spécialisé en périnéologie)

→ **Accès sur dossier « Valorisation des Acquis d'Expériences (VAE) »**

Adultes en reprise d'études : accès par validation des acquis de l'expérience dans le domaine de la sexologie [www.uclouvain.be/vae]

2. Le certificat en sexologie clinique appliquée (25 ECTS)

S'adresse avant tout aux professionnels déjà expérimentés (3 ans d'expérience) diplômés de médecine, de psychologie ou de kinésithérapie (spécialisation en périnéologie) ou sur dossier VAE pour les autres diplômés. Le but est d'obtenir une formation axée sur la pratique clinique et les outils thérapeutiques en sexologie afin de pouvoir intervenir efficacement auprès

de la personne en souffrance dans sa vie sexuelle, ou dont les comportements sexuels sont dysfonctionnels.

Le certificat universitaire en sexologie est un programme compatible avec une activité professionnelle à temps plein. Il est organisé à raison d'une soirée et d'une journée de cours et séminaires une fois par mois durant une année.

Le certificat universitaire en sexologie vous propose...

- Une formation axée sur la pratique clinique de façon très concrète pour se spécialiser en sexothérapie.
- Les intervenants partagent leur expertise tant au niveau théorique que pratique grâce à des cours, des séminaires incluant de nombreuses interactions, des jeux de rôles, des présentations de cas cliniques ainsi que des interventions tout au long du programme afin d'améliorer sa pratique clinique.
- La rigueur scientifique de ce programme est garantie par les meilleurs experts belges et étrangers qui y interviennent. L'équipe enseignante est composée de sexologues cliniciens expérimentés.
- L'opportunité aux professionnels de la santé de se spécialiser en sexothérapies cognitives et comportementales (TCC), en sexothérapies d'Etats Modifiés de Conscience (EMC) et en sexothérapies conjugales.

L'équipe enseignant est coordonnée par Pascal De Sutter, Professeur à l'Université catholique de Louvain, et est composée d'experts belges et étrangers : F. Adam, M. Amand, P. Brenot (Paris), J-L. Beaumont (Lille), F. de Caruffel, D. Chatton (Suisse), R. Dintrans (Paris), V. Doyen, M. Géonet, A. Hubin, O. Husson, P. Kempeneers, A. Lequeux, Ch. Reynaert, A. Simon, C. Solano (Paris), F. Ramseyer (Reims), J. Van Rompaey, A. Van Russelt, A. Wéry, ...

Durée et lieu ?

- 1 week-end par mois pendant 1 an: vendredi de 13h30 à 20h00 et samedi de 9h à 17h00

LE PROGRAMME

La formation est structurée autour de trois modules et propose une mise à niveau (13h) ainsi qu'une révision en fin de programme (7h).

Module 1: Sexothérapies TCC (Thérapies cognitives et comportementales)

- L'approche TCC
- L'approche sexo-corporelle
- L'approche sexofonctionnelle
- Intervision

Module 2: Sexothérapies EMC (Etats modifiés de conscience)

- L'hypnose appliquée à la sexothérapie
- La Sophrologie appliquée à la sexothérapie
- L'EMDR appliqué à la sexothérapie
- La Pleine Conscience appliquée à la sexothérapie
- Intervision

Module 3: Sexothérapies conjugales

- L'approche systémique appliquée aux difficultés sexuelles dans les couples
- L'approche TCC appliquée aux difficultés sexuelles dans les couples
- Intervision

- Les cours sont dispensés à la Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation à Louvain-La-Neuve

- Licence ou master en sciences de la santé publique, option sexologie ;

Conditions d'admission :

Ce certificat est accessible uniquement aux personnes souhaitant travailler en sexologie et qui disposent déjà d'un diplôme ci-dessous :

→ Accès direct

- Master en sciences de la famille et de la sexualité ;
- Certificat universitaire en sexologie ULG ou ULB,
- DIU français de sexologie ou autres diplômes universitaires assimilés

→ Accès moyennant 3 ans d'expérience professionnelle dans le domaine de la santé

- Licence ou master en psychologie ;
- Doctorat ou master en médecine
- Licence ou master en kinésithérapie avec spécialisation en périnéologie

→ Accès sur dossier « Valorisation des Acquis d'Expériences (VAE) »

- Les professionnels de la santé ayant une expérience de 5 ans en lien avec la sexologie

PLUS D'INFORMATIONS ?

Prenez contact avec brigitte.pelsmaekers@uclouvain.be

Pour le master en sexologie :
www.uclouvain.be/prog-sex2m

Pour le certificat en sexologie clinique appliquée :
<http://www.formation-sexologie-clinique.be>

CONCLUSION

Les demandes en sexologie nécessitent de plus en plus de spécialistes médicaux et non médicaux afin de répondre à la détresse des patients. La sexologie clinique nécessite une formation spécifique et rigoureuse.

RÉFÉRENCES

- (1) Boislard P, Green-Demers M.A, Pelletier I, Chartrand L, Séguin JC. L'impact du style interpersonnel du partenaire sur la compétence, la motivation et la satisfaction sexuelles. *Rev Québec Psychol* 2002; 23(3) : 105-121.
- (2) Jaspard M. *La sexualité en France*. Paris : La découverte, 1997.
- (3) Master WH, Johnson VE. *Human sexual inadequacy*. Little Brown, Boston, 1970.
- (4) Master WH, Johnson VE. *Les mésententes sexuelles et leur traitement*. Robert Laffont, Paris, 1971.
- (5) Trudel G. Sexuality and marital life : results of Survey. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 241-261.
- (6) World Health Organization-convened international technical consultation on sexual, 2002, http://www.who.int/entity/reproductivehealth/topics/gender_rights/sexual_health/en/index.html.

AFFILIATIONS

- (1) Professeur à l'Université Catholique de Louvain. Docteur en psychologie et sexologue. Responsable de l'école de sexologie et des sciences de la famille. UCL, Directeur du certificat en sexologie clinique appliquée UCL.
- (2) Doctorante en psychologie et sexologie. Co-responsable du certificat en sexologie clinique appliquée UCL. Assistante de recherche à la Faculté de psychologie à l'Université Catholique de Louvain

Correspondance

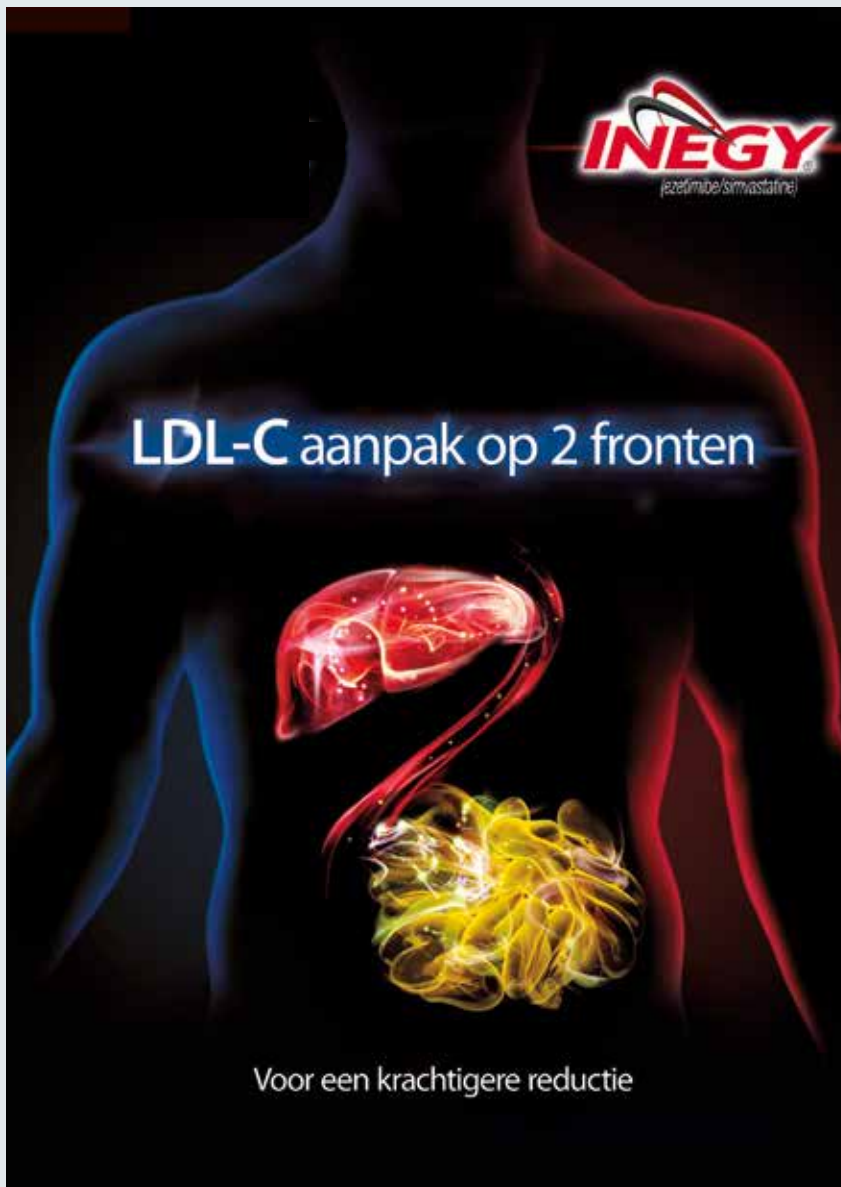
Mme FRANÇOISE ADAM

Sexologue et assistante de recherche (UCL)
Co-responsable du certificat en sexologie clinique appliquée
Secrétaire générale de la SSUB
Institut de recherche en sciences psychologiques
Place Cardinal Mercier 10, 1348 Louvain-la-Neuve
Bureau E244 - Tel: 0485/63.67.01

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg of 10 mg/80 mg tabletten
2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10, 20, 40 of 80 mg simvastatine. Hulpstof(f)en met bekend effect: Elke 10/10 mg-tablet bevat 58,2 mg lactosemonohydraat. Elke 10/20 mg-tablet bevat 126,5 mg lactosemonohydraat. Elke 10/40 mg-tablet bevat 262,9 mg lactosemonohydraat. Elke 10/80 mg-tablet bevat 535,8 mg lactosemonohydraat. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Tablet. Witte tot gebroken witte, capsulevormige tabletten met aan één kant de code "311", "312", "313", of "315". **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** **Hypercholesterolemie** INEGY is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie waar gebruik van een combinatieproduct aangewezen is: • patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen • patiënten die al met een statine en ezetimibe worden behandeld. INEGY bevat ezetimibe en simvastatine. Simvastatine (20-40 mg) blijkt de frequentie van cardiovasculaire events te verminderen (zie rubriek 5.1). Een gunstig effect van ezetimibe op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet aangetoond. **Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH)** INEGY is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met HoFH. Patiënten kunnen daarnaast nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bv. low-density lipoprotein [LDL]-afeser). **4.2 Dosering en wijze van toediening** **Hypercholesterolemie** De patiënt moet op een passend lipideverlagend dieet staan en dit dieet tijdens behandeling met INEGY voortzetten. De wijze van toediening is oraal. Het doseringsbereik van INEGY is 10/10 mg/dag tot en met 10/80 mg/dag 's avonds. Het kan zijn dat niet alle sterktes in alle lidstaten beschikbaar zijn. De gangbare dosering is 10/20 mg/dag of 10/40 mg/dag, als eenmalige dosis 's avonds. De dosis 10/80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die hun streefwaarden met lagere doses niet hebben gehaald en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De concentratie low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), risico op coronaire hartziekte, en reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie bij de patiënt moeten bij instelling van de therapie of aanpassing van de dosering in ogenschouw worden genomen. De dosering van INEGY moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van INEGY (zie rubriek 5.1, tabel 1) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde dosisaanpassingen moeten met tussenpozen van niet minder dan 4 weken worden gedaan. INEGY kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet doormidden gebroken worden. **Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie** De aanbevolen startdosering voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is INEGY 10/40 mg/dag 's avonds. De 10/80 mg dosis wordt uitsluitend aanbevolen als het klinische voordeel naar verwachting opweegt tegen de potentiële risico's (zie hierboven: rubrieken 4.3 en 4.4). INEGY kan worden gebruikt als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (zoals LDL-afeser) bij deze patiënten of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn. **Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen** INEGY moet hetzij ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen. Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem gelijktijdig met INEGY gebruiken, mag de dosis INEGY niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Bij patiënten die lipideverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine samen met INEGY gebruiken, mag de dosis INEGY niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5). **Gebruik bij ouderen** Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). **Gebruik bij kinderen en adolescenten** Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld. Adolescenten ≥ 10 jaar (puberale status: jongens Tanner-stadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar postmenarchaal zijn): De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten van 10-17 jaar is beperkt. De aanbevolen gebruikelijke aanvangsdosis is 10/10 mg eenmaal daags 's avonds. Het aanbevolen doseringsbereik is 10/10 tot maximaal 10/40 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Kinderen < 10 jaar: INEGY wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2). De ervaring bij prepuberale kinderen is beperkt. Gebruik bij leverfunctiestoornis Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5-6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Behandeling met INEGY wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pugh-score 7-9) tot ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2). **Gebruik bij nierfunctiestoornis** Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m²) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met chronisch nierlijden en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² is de aanbevolen dosis INEGY 10/20 mg eenmaal daags 's avonds (zie rubrieken 4.4, 5.1, en 5.2). Hogere doses moeten voorzichtig worden toegediend. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor ezetimibe, simvastatine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6). Actieve leverziekte of onverklaarde persistente verhoging van serumtransaminasen. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-protaseeremmers (zoals nefinavir), bocoprevir, telaprevir en nefazodon) (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5). **4.8 Bijwerkingen** INEGY (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine equivalent aan INEGY) is in klinisch onderzoek beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12.000 patiënten. De frequentie van de bijwerkingen is als volgt aangegeven: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), Soms ($\geq 1/1000$, < 1/100), Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000) en incidentele meldingen. De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met INEGY werden behandeld (N=2404) en met een hogere incidentie dan placebo (N=1340). Bijwerkingen met INEGY en met een hogere incidentie dan placebo Systeem/orgaanklasse Onderzoeken: Bijwerkingen: verhoogd ALT en/of AST; verhoogd CK in het bloed Frequentie: Vaak Bijwerkingen: Verhoogd bilirubine in het bloed; verhoogd urinezuur in het bloed; verhoogd gamma-glutamyltransferase; verhoogde internationale normalisatie ratio; eiwit in de urine; gewichtsverlies Frequentie: Soms Zenuwstelselaandoeningen: Bijwerkingen: duizeligheid, hoofdpijn Frequentie: Soms Maagdarmselselaandoeningen: Bijwerkingen: buikpijn; last van de buik; pijn in de bovenbuik; dyspepsie; winderigheid; misselijkheid; braken Frequentie: Soms Huid- en onderhuidaandoeningen: Bijwerkingen: pruritus; uitslag Frequentie: Soms

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Bijwerkingen: artralgie; spierspasmen; spierzwakte; musculoskeletale pijn; pijn in de nek; pijn in de extremiteiten Frequentie: Soms **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Bijwerkingen: asthenie; vermoeidheid; malaise; perifeer oedeem Frequentie: Soms **Psychische aandoeningen:** Bijwerkingen: slaapstoornis Frequentie: Soms De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met INEGY (N=9595) en met een hogere incidentie dan bij statines alleen (N=8883). **Bijwerkingen met INEGY en met een hogere incidentie dan statines Systeem/orgaanklasse Onderzoeken:** Bijwerkingen: verhoogd ALT en/of AST Frequentie: Vaak Bijwerkingen: verhoogd bilirubine in het bloed; verhoogd CK in het bloed; verhoogd gamma-glutamyltransferase Frequentie: Soms **Zenuwstelselaandoeningen:** Bijwerkingen: hoofdpijn; paresthesie Frequentie: Soms **Maagdarmselselaandoeningen:** Bijwerkingen: opgezette buik; diarree; droge mond; dyspepsie; winderigheid; gastro-oesofageale reflux; braken Frequentie: Soms **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Bijwerkingen: pruritus; uitslag; urticaria Frequentie: Soms **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Bijwerkingen: myalgie Frequentie: Vaak Bijwerkingen: artralgie; rugpijn; spierspasmen; spierzwakte; musculoskeletale pijn; pijn in de extremiteiten Frequentie: Soms **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Bijwerkingen: asthenie; pijn op de borst; vermoeidheid; perifeer oedeem Frequentie: Soms **Psychische stoornissen:** Bijwerkingen: slaapstoornis Frequentie: Soms **Pediatrische (10-17 jaar) patiënten** In een onderzoek bij adolescenten (10-17 jaar) patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248), zijn verhogingen van het ALT en/of AST ($\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3 % (4 patiënten) van de ezetimibe/simvastatinepatiënten tegen 2 % (2 patiënten) in de groep met simvastatine monotherapie; deze getallen waren respectievelijk 2 % (2 patiënten) en 0 % voor verhoging van het CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Er zijn geen gevallen van myopathie gemeld. Dit onderzoek was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen. **Patiënten met chronisch nierlijden** In de Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarin meer dan 9000 patiënten die werden behandeld met INEGY 10/20 mg/dag (n=4650) of placebo (n=4620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-up van 4,9 jaar. In het onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen wegens een bijwerking vastgelegd. Stopzettingen als gevolg van bijwerkingen waren vergelijkbaar (10,4 % bij met INEGY behandelde patiënten, 9,8 % bij met placebo behandelde patiënten). De incidentie van myopathie/rabdomolyse was 0,2 % bij met INEGY behandelde patiënten en 0,1 % bij met placebo behandelde patiënten. Opeenvolgende verhogingen van de transaminases ($> 3 \times$ ULN) traden op bij 0,7 % van de met INEGY behandelde patiënten tegen 0,6 % van de met placebo behandelde patiënten. In dit onderzoek waren er geen statistisch significante verhogingen van de incidentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen, waaronder kanker (9,4 % voor INEGY, 9,5 % voor placebo), hepatitis, cholecystectomie of complicaties van galstenen of pancreatitis. **Laboratoriumwaarden** In onderzoek naar gelijktijdige toediening was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALT en/of AST $\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) voor de met INEGY behandelde patiënten 1,7 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestasis gepaard, en keerden na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting daarvan naar de uitgangswaarden terug (zie rubriek 4.4). Klinisch belangrijke verhogingen van het CK ($\geq 10 \times$ ULN) werden bij 0,2 % van de met INEGY behandelde patiënten gezien. **Postmarketing ervaring** De volgende additionele bijwerkingen zijn gemeld sinds de introductie van INEGY of tijdens klinisch onderzoek of bij gebruik sinds de introductie van één van de individuele bestanddelen: **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** trombocytopenie, anemie **Zenuwstelselaandoeningen:** perifere neuropathie; geheugenstoornis **Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumstoornissen:** hoest; dyspneu; interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4) **Maagdarmselselaandoeningen:** verstopping; pancreatitis; gastritis **Huid- en onderhuidaandoeningen:** alopecia; erythema multiforme; overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag, urticaria, anafylaxie, angio-oedeem **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** spierkramp; myopathie* (waaronder myostitis); rabdomolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4); tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur * In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (1,0 resp. 0,02 %) (zie rubrieken 4.4 en 4.5). **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** verminderde eeltlust **Bloedvataandoeningen:** opvliegers, hypertensie **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** pijn **Lever- en galstelselaandoeningen:** hepatitis/geelzucht, fataal en niet-fataal leverfalen; cholelithiasis; cholecystitis **Voortplantingsstelsel- en borststoornissen:** erectiestoornis **Psychische stoornissen:** depressie, slapeloosheid Een klaarblijkelijk overgevoeligheidsyndroom met enige van de volgende kenmerken is in zeldzame gevallen gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde ESR, artritis en artralgie, urticaria, lichtgevoeligheid, koorts, roodheid, dyspneu en malaise. **Laboratoriumwaarden:** verhoogde alkalische fosfatase; afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek. Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld. Er zijn in samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwarring) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen niet ernstig en reversibel bij stopzetting van de statine, met wisselende tijden tot begin van de symptomen (1 dag tot jaren) en verdwijnen van de symptomen (mediaan 3 weken). De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines: • Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries • Seksuele disfunctie • Diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aanwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose > 4,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie). **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 10 mg/10 mg fles: BE286282 10 mg/10 mg blisterverpakking: BE286291 10 mg/20 mg fles: BE286307 10 mg/20 mg blisterverpakking: BE286316 10 mg/40 mg fles: BE286325 10 mg/40 mg blisterverpakking: BE286334 10 mg/80 mg blisterverpakking: BE286343 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIJEUWING VAN DE VERGUNNING** 02.10.2006 **10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST** 12/2012 Aflevering: enkel op medisch voorschrift.

INEGY 10/20 mg x 98 tab.	€ 147,00
INEGY 10/40 mg x 98 tab.	€ 171,50
INEGY 10/80 mg x 98 tab.	€ 181,30



LDL-C aanpak op 2 fronten

Voor een krachtigere reductie

LDL-C aanpak op 2 fronten

Voor een krachtigere reductie

NovoRapid®

(insuline asparte)

“ Je suis très active, j'ai besoin d'une insuline rapide qui suit mon rythme. ”

NovoRapid® est...

FAIT POUR moi

Un contrôle au quotidien

NovoRapid® répond aux besoins de différents profils de patients diabétiques

Les patients sont des modèles et les données peuvent ne pas être représentatives de l'expérience réelle.



NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli **Composition** : insuline asparte 100 unités/ml (ADN). 1 flacon contient 10 ml, 1 cartouche ou 1 stylo prérempli contient 3 ml. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indication** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe ou être administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Populations particulières** : **Sujets âgés (> 65 ans)** : NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés. **Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques** : Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. **Population pédiatrique** : Chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **En remplacement d'autres insulines** : Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines. **Mode d'administration** : NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide. NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Le flacon de NovoRapid est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid Penfill est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexPen a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre

insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. **Contre-indications** : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement menacer le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/119/001 (flacon), EU/1/99/119/003 (Penfill), EU/1/99/119/009 (FlexPen). **Date de mise à jour du texte** : 01/2015.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Direction de la Santé
<http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html>

changing
diabètes®

novonordisk.be
Customer Service
02 556 06 07
02 556 06 06
info.nobelux@novonordisk.com

novo nordisk®

IN MEMORIAM

PROFESSEUR JEAN-JACQUES HAXHE

1930-2015

Ce n'est pas sans une certaine émotion que je prends la plume pour évoquer la mémoire du Professeur Jean-Jacques Haxhe, personnalité qui a marqué de son empreinte l'histoire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Il est né le 28 décembre 1930 à Uccle. Après des humanités anciennes à l'Institut Royal Sainte Marie, il commence en 1949 ses études de médecine à Louvain et est diplômé en 1956, docteur en médecine, chirurgie et accouchements avec la plus grande distinction.

Il entame une spécialisation en chirurgie dans le service du Professeur Jean Morelle (1899-1983).

Après ses deux premières années de spécialisation (1956-1958), il séjourne durant un an dans le laboratoire de recherche chirurgicale du professeur Francis. D. Moore au Peter Bent Brigham Hospital (Harvard Medical School) à Boston (1958-1959). Il y conçoit une méthode originale, multi-isotopique, pour la mesure de la composition corporelle. En 1960, il est reconnu spécialiste en chirurgie, mais il poursuit ses recherches dans le laboratoire de chirurgie expérimentale dirigée par le professeur Jean Morelle, pionnier en Europe dans ce domaine. Durant les années 1961 à 1964, il bénéficie d'un mandat de chargé de recherches du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS). Dès 1963, il peut défendre sa thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur publiée sous le titre : « La composition corporelle normale : ses variations au cours de la sous-alimentation et de l'hyperthyroïdie ». Durant cette période, il conserve cependant une activité clinique toutefois limitée en chirurgie vasculaire.

Sa carrière académique est lancée, il est nommé chargé de cours associé en 1964, professeur associé en 1969 et professeur ordinaire en 1972. Après avoir été directeur associé du laboratoire de chirurgie expérimentale, il en devient son directeur en 1969 à l'éméritat du professeur Jean Morelle.

Dès 1966, suite aux événements qui vont conduire en 1968 à la scission de l'Université catholique de Louvain, il devient membre de la Commission hospitalo-facultaire chargée de la programmation pour le site de Woluwe-Saint-Lambert, présidée par le professeur Pierre Lacroix. En 1968, il prend la direction de cette Commission de programmation.

Le professeur Pierre Lacroix, directeur médical de l'Hôpital Saint Pierre à Leuven, décède inopinément en septembre 1971. En novembre de cette année, Jean-Jacques Haxhe lui succède et devient le directeur médical.

Une période intense de programmation, de construction, de réflexion sur l'aménagement de la faculté de médecine et des futures Cliniques universitaires se poursuit sous son égide compétente et engagée.

C'est au cours de ces années que j'ai l'occasion de commencer une collaboration avec le professeur Haxhe. En effet, en vue de préparer l'implantation à Woluwe-Saint-Lambert, il constitue sous sa direction un petit groupe chargé d'étudier la possibilité d'ouvrir rapidement un service de consultations sur le nouveau site. En février 1974, est inaugurée la Polyclinique Saint-Luc dans le bâtiment de la future école d'infirmières, l'Institut Supérieur de Nursing (ISN) à proximité de l'École de Santé publique. Quatre cabines de consultation, une unité de radiologie et un local de prélèvements sanguins et d'ECG en constituent la structure. Ce fut une idée géniale afin de faire connaître les médecins venant de Louvain dans l'environnement bruxellois. Ce fut une réussite.

Bien sûr, le projet auquel il consacre toute son énergie fut la réalisation des Cliniques universitaires Saint-Luc dont on peut, à juste titre, le qualifier de père fondateur. Le choix du nom de l'institution ne fut pas anodin. Saint-Luc est le saint patron des médecins et LUC est l'anagramme de l'UCL. Ces cliniques ouvrent leurs portes le 23 août 1976 et accueillent les 10



Inauguration des
Cliniques universitaires saint-Luc

premiers malades de médecine interne rapidement suivis par des malades chirurgicaux. Après cette brève phase de test, pendant laquelle on pourrait raconter plusieurs épisodes gags, le déménagement progressif des services de Saint-Pierre et Saint-Raphaël de Louvain et de Saint Joseph à Herent se déroule de 1976 au début de 1979.

Jean-Jacques Haxhe assure toujours la direction médicale, mais en 1982, il devient le Coordonnateur général et Directeur médical des Cliniques universitaires jusqu'à son éméritat au 30 septembre 1996.

L'activité du professeur Haxhe est absorbante, il lui faut assurer la gestion de cet énorme paquebot hospitalier et garder un esprit entrepreneurial afin d'en poursuivre le développement. Il faut faire face aux nombreux défis politiques, budgétaires, d'expansion et d'anticipation.

C'était un vrai manager, toujours à l'affût pour faire progresser son institution et d'en améliorer le fonctionnement. Outre le bâtiment principal des cliniques, on lui doit la construction d'un nouveau bâtiment « La Verrière » et d'une première extension du service des urgences.

Soucieux d'accompagner dans les meilleures conditions les proches des patients hospitalisés, Jean-Jacques Haxhe a aussi soutenu la réalisation et l'extension de la structure d'accueil « Le Roseau » qui a reçu ses premiers résidents en octobre 1980.

Les idées ne lui manquent jamais. Conscient de l'importance de disposer de médecins et d'infirmières très

compétents, il crée avec la collaboration de Marcel Pitance la Fondation Saint-Luc. Le projet initial de cette Fondation est d'« investir dans les cerveaux et les hommes plutôt que dans des appareils ou des machines en accordant des bourses d'étude ». Depuis 1986, cette Fondation continue à se développer et à élargir progressivement ses objectifs. Celle-ci accorde toujours une attention particulière pour soutenir des projets visant à humaniser les soins prodigués.

Outre ses charges hospitalières, il fut le responsable du Centre d'informatique médicale avec le professeur Fr. Roger-France et du Centre des Sciences hospitalières à l'Ecole de Santé Publique. Il était préoccupé par l'hygiène hospitalière, il constitue dès 1970 le premier Comité d'hygiène hospitalière et participe à la création de l'Association belge pour l'hygiène hospitalière.

On pourrait encore écrire beaucoup sur le parcours exceptionnel de ce médecin, ce professeur, ce manager. Il eut cependant l'intelligence d'écrire dans le détail les principaux épisodes de l'histoire des Cliniques universitaires Saint-Luc dans son livre « Si Saint-Luc m'était conté... ». (Ed. Racine, Septembre 2001)

Cher Monsieur Haxhe, recevez l'hommage respectueux et le merci sincère de toute la communauté clinique et universitaire qui vous a connu comme « patron ». Elle gardera de vous le souvenir d'une personnalité riche, exigeante et parfois un peu mystérieuse.

Pr. Edgard Coche



Eméritat - 30 septembre 1996

Jean-Jacques Haxhe est né le 28 décembre 1930 à Uccle (clinique Saint-Elisabeth), d'un père verviétois et d'une mère originaire de la région d'Alost (Welle). Ses origines expliquent qu'il fut parfaitement bilingue.

Ses racines, par filiation directe ont pu être retrouvées depuis 1664 dans la région verviétoise (Olne, Soiron, Xhendelesse, Battice, Herve). Parmi ses ascendants directs, citons un d'entre eux contemporain de Louis XV : Thomas Haxhe (1706-1768), qui fut chirurgien à Soiron, connu de l'Académie Royale de Chirurgie de Paris.

À l'âge de trois ans, J.J. Haxhe est atteint d'une poliomyélite qui lui a laissé des séquelles permanentes (paralysie du membre inférieur gauche) le privant de toutes activités sportives.

Il fait ses études primaires chez les frères Maristes à Schaerbeek et, de 1944 à 1949, ses humanités gréco-latines à l'Institut royal Sainte-Marie à Bruxelles, terminant chaque année premier de classe

Il entreprend ses études universitaires de médecine à l'Université catholique de Louvain en 1949 et les achève en 1956 avec la plus grande distinction. En 1955, il est accepté par le professeur Jean Morelle pour une spécialisation en chirurgie.

Il a écrit lui-même ce qui suit

Une destinée forgée par les événements

Lorsque, en juillet 1956, le diplôme de docteur en médecine m'est décerné et que je me destine à devenir chirurgien, personne ne peut imaginer les événements qui surviendront au cours des douze années suivantes et me détourneront progressivement de mon orientation initiale. L'Université catholique de Louvain unitaire sera divisée en deux universités autonomes, la KUL et l'UCL, et de plus, cette dernière implantera sa Faculté de Médecine dans l'agglomération bruxelloise en la dotant d'un hôpital universitaire ultramoderne.

En 1956, pour la formation clinique, la section francophone de la Faculté de Médecine ne peut compter que sur les 307 lits du vieil hôpital Saint-Pierre ouvert en 1849, propriété de la Commission d'Assistance Publique de la ville de Louvain, comportant encore des salles communes de 25 à 30 lits, et sur 250 lits dans la clinique Saint-Raphaël, clinique privée plus moderne de plus de 800 lits occupés majoritairement par la section néerlandophone. Une nouvelle clinique de quelque 100 lits, propriété de la Congrégation religieuse des Sœurs Augustines, est en construction à Herent, mais elle n'est pas encore en exploitation ; elle ne le sera qu'en 1960.

C'est dans ce contexte que j'entreprendrai ma formation chirurgicale d'une durée de quatre ans pour laquelle le Pr Jean Morelle m'a promis une place dans son service un an plus tôt. Ce service de 115 lits ne compte que six médecins assistants en formation dont seulement deux nouveaux sont acceptés chaque année ; chacun est invité à passer un an à l'étranger soit en deuxième, soit en troisième année.

Le Pr J. Morelle souhaite que je m'initie à la recherche qu'il estime indispensable pour envisager une carrière universitaire. C'est pourquoi, un an avant la fin de mes études, il m'introduit auprès du Pr M. De Visscher pour une initiation à l'utilisation des radio-isotopes dans son laboratoire. Pour parfaire cet apprentissage, en avril 1956, après mon stage de quatre mois en médecine interne, avant de commencer le stage en chirurgie, je passe un mois au Guy's Hospital à Londres auprès de M. Norman Veall, physicien renommé pour la mise au point d'applications de radio-isotopes en recherche clinique, auteur d'un livre qui a fait date (*Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis* by N. Veall and H. Vetter - Ed Butterworth - London 1958 - NLM Unique ID : 45611140R).

Après deux années de formation chirurgicale à Louvain (1956 - 58), je passe un an comme C.R.B. Honorary fellow au Peter Bent Brigham Hospital, Harvard Medical School, Boston, dans le laboratoire du service de chirurgie du Pr Francis D. Moore. Sur le chien, j'y mets au point une méthode originale, multi-isotopique, conçue par N. Veall, pour la mesure de la composition corporelle. Elle servira d'outil pour ma thèse d'agrégation.

La formation chirurgicale étant de quatre ans à ce moment-là, je la termine en 1960. Ensuite, nommé chargé de recherches du FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique), je me consacre quasi exclusivement à la recherche, tout en préservant une activité clinique limitée en chirurgie vasculaire dans laquelle j'avais acquis une expertise en compagnie de Charles Chalant. Préparant l'agrégation de l'enseignement supérieur au laboratoire de chirurgie expérimentale dirigé par le Pr J. Morelle, ce travail est terminé en 1963 et me permet de défendre une thèse publiée sous le titre : » La composition corporelle normale : ses variations au cours de la sous-alimentation et de l'hyperthyroïdie «, p. 359 - Ed. Arscia, Bruxelles, 1963. NLM Unique ID : 08410560R

La leçon publique défendue aux Halles Universitaires en présence du recteur Mgr A. Descamps avait pour thème «L'insuffisance circulatoire cérébrale».

C'est au cours de l'année suivante que les jeunes spécialistes, qui sont de plus en plus nombreux, commencent à s'inquiéter de leur avenir à Louvain comme on peut le lire dans le livre «Si Saint-Luc m'était conté » (Ed. Racine- Bruxelles- 2001).

Nommé chargé de cours associé en 1964, puis professeur associé et directeur du laboratoire de chirurgie expérimentale en 1969 (année de l'éméritat du Pr J. Morelle), le lecteur y découvrira comment un coup de téléphone pour la participation à une commission de programmation (1965), une conversation d'apparence anodine avec un collègue (1966), un décès inopiné (1971) et une crise économique (1982) influenceront ma carrière. Ces événements me porteront successivement aux fonctions de directeur de la programmation hospitalo-facultaire pour le site de Woluwe-Saint-Lambert (1968), puis de directeur médical (1971) et enfin de coordonnateur général des cliniques universitaires Saint-Luc (1982).

Professeur ordinaire en 1972, émérite en 1996, c'est indéniablement une cascade d'événements, liée à l'implantation de la Faculté de Médecine de l'UCL à Bruxelles, qui, de fil en aiguille, me détourna complètement de ma formation de base et de ma carrière scientifique, mais absolument sans aucun regret...

Cette courte narration faite par Jean-Jacques Haxhe lui-même - trop modeste peut-être - mérite quelques commentaires.

Après son initiation à la recherche dans le laboratoire du Pr Michel De Visscher, il rejoint le laboratoire de chirurgie expérimentale du Pr. J. Morelle et sera l'auteur de nombreuses publications basées sur l'utilisation des radioisotopes en clinique durant la période qui s'écoule de 1956 à 1970.

Cheville ouvrière de ce laboratoire au cours de cette période, parallèlement à ses propres recherches, il participe activement à celles qui se rapportent à la transplantation

d'organes et plus particulièrement du foie, menées à partir de 1959 par son proche ami Paul-Jacques Kestens.

La contribution la plus significative de sa thèse d'agrégation a été la démonstration que le volume globulaire d'un sujet dénutri puis réalimenté s'adapte strictement au volume de la masse maigre dont le potassium total est un index. Il a dénommé l'anémie produite par la dénutrition «anémie d'adaptation». Ses recherches ultérieures ont démontré que le débit cardiaque global diminue peu au cours de la dénutrition, mais que la réduction du débit globulaire suit celle de la masse maigre. D'autres expériences, à double traceur des globules rouges, ont montré que la transfusion sanguine bloque l'hématopoïèse du sujet dénutri ; ainsi, la transfusion sanguine chez le sujet amaigri et anémique n'apporte aucun bénéfice réel, ce qui implique l'inutilité de la transfusion dans de telles situations.

En 1966, il est membre actif de la commission de programmation de l'hôpital de Woluwe-Saint-Lambert et il collabore activement avec les architectes. Recherchant l'excellence et les nouveautés pour cette nouvelle entité académique, la première de son histoire dont l'Université sera propriétaire, il effectue à de nombreux voyages d'études notamment en Suède et aux Etats-Unis, les pays phares en matière de conception et construction hospitalière de cette époque.

Suite à la découverte aux Etats-Unis en 1967 de l'introduction de l'informatique dans le fonctionnement hospitalier, toujours précurseur, il propose et obtient des autorités académiques que soit créé en candidature en médecine un cours à option d'«Éléments d'informatique».

Dès qu'il fut confirmé que la Faculté de Médecine francophone s'installerait en totalité sur le site de Woluwe-Saint-Lambert, en 1968, Jean-Jacques Haxhe est nommé directeur de programmation hospitalo-facultaire par les autorités académiques.

Et cependant, la carrière scientifique de Jean-Jacques Haxhe culmine en 1969. Il est alors :

- professeur associé,
- directeur du laboratoire de chirurgie expérimentale,
- membre de l'Association des physiologistes de langue française, sur proposition de Xavier Aubert, pour la présentation d'un rapport sur la composition corporelle,
- membre titulaire de la Société belge de Chirurgie pour la collaboration au rapport sur le «Risque chirurgical»
- vice-président, puis président de la Société européenne de Chirurgie expérimentale,
- invité par la Société internationale de Chirurgie à présenter un rapport au congrès qui s'est tenu en septembre à Buenos-Aires,

- cotitulaire de la clinique et policlinique chirurgicale ainsi que de la clinique pluridisciplinaire avec F. Lavenne.

Mais, son implication dans le transfert de la Faculté de Médecine sur le site de Woluwe-Saint-Lambert l'amène à délaisser ses activités de recherche.

De plus, inopinément en septembre 1971, Pierre Lacroix décède. Ce dernier était à la fois chef de service d'orthopédie, directeur médical de l'hôpital Saint-Pierre à Louvain et conseiller scientifique pour les sciences médicales auprès du recteur, Mgr Ed. Massaux. Vu l'engagement de Jean-Jacques Haxhe dans le transfert des activités médicales sur le site de Woluwe-Saint-Lambert, tout naturellement les autorités académiques lui confient la direction médicale des cliniques universitaires et le nomment professeur ordinaire.

Le renoncement à son activité scientifique a été un choix cruel, mais il s'attelle sans compter à la tâche qui lui est confiée. N'a-t-il pas dit (peut-être pour se consoler) «Je n'ai pas pu exercer ma médecine directement auprès des malades ou par la recherche, mais je l'ai exercée au travers de mes collègues en mettant entre leurs mains un outil de qualité exceptionnelle où ils pourront pratiquer leur art dans les meilleures conditions».

Ses fonctions lui ont donné le privilège de choisir les noms de «Cliniques Saint-Luc» et de «avenue Hippocrate».

Le transfert des activités cliniques, piloté par Jean-Jacques Haxhe, se déroule sur une période de 3 ans : de 1976 à 1979. Cette réalisation que certains ont qualifiée de pharaonique lui vaudra le titre de «Fondateur des cliniques Saint-Luc» attribué par le recteur Marcel Crochet au moment de son éméritat.

Dès le début des années 1970, s'initiant et s'intéressant à l'hygiène hospitalière avec sa principale collaboratrice, Mme Michèle Zumofen, qui deviendra son épouse, il est cofondateur de l'Association belge pour l'hygiène hospitalière en 1974, et dès 1984, il enseigne cette matière aux licenciés en sciences hospitalières jusqu'en 1999. Dans le même ordre d'idées, en 1980, il est l'initiateur d'un cours à option en candidature de «Formation Hospitalière», (officieusement commencée en 1975) préparant les étudiants à la fréquentation de leur stage infirmier.

Une défaillance économique des cliniques Saint-Luc en 1982 entraîne un audit suite auquel, le pouvoir de direction (jusqu'à là partagés avec une direction administrative) est confié en totalité à Jean-Jacques Haxhe qui devient le coordonnateur général jusqu'à son éméritat en 1996.

Visionnaire, percevant dès 1993 l'impact qu'aurait l'Internet, il réactive ses connaissances en informatique et s'initie à l'HTML dont il met un cours abrégé en ligne sur le serveur de la Faculté de Médecine.

Toujours très actif, la micro-informatique et l'Internet deviennent son passe-temps après son éméritat, c'est ainsi qu'il créa un site «Bibliothèque médicale didactique», apporta son assistance pour le maintien des sites de l'AMA-UCL, l'ECU, Louvain Médical.

Fidèle à l'aphorisme «On n'est jamais aussi bien servi que par soi-même», il n'a pas laissé aux historiens le soin de raconter l'histoire des cliniques Saint-Luc pendant les 30 premières années de leur existence. Dépouillant tous les documents et archives au cours de cette période, il a publié en 2001 le livre de 526 pages « Si Saint-Luc m'était conté...» (Ed. Racine, Bruxelles, 2001 - NLM Unique ID : 101133867).

De même, prêtant ce même aphorisme à ses collègues, il leur a demandé de raconter l'histoire de leur service pendant les dernières 50 années. Vingt-cinq d'entre eux y ont collaboré ; il a coordonné l'ensemble des textes qui a abouti à la publication du livre de 623 pages «50 ans de Médecine à l'UCL : 1950 - 2000» (Ed. Racine-Bruxelles, 2002 - NLM Unique ID :1011511360)

À partir de 2004, avec le Pr Geneviève Aubert et Mme Françoise Hiraux (service des archives UCL), il est le moteur d'un site Internet sur l'histoire de la médecine de 1835 à 1985, comportant notamment une collection de documents pour chacun des personnages qui ont été les enseignants à la Faculté de Médecine pendant ces 150 années.

Mémoires des cliniques pendant 30 ans, mémoires des services cliniques pendant 50 ans, mémoires de la Faculté pendant 150 ans, Jean-Jacques Haxhe est ainsi devenu un des historiens de notre Faculté au cours des dernières années de sa vie. Cette œuvre d'historien sera couronnée par le prix Franz Jonckheere d'Histoire de la Médecine (2005-2007) de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

Clinicien par sa formation de base, scientifique par son parcours post-doctoral, Jean-Jacques Haxhe a occupé pendant un quart de siècle une des plus hautes fonctions de direction à la Faculté de Médecine. Imaginatif, doté de créativité, bâtisseur, rêveur à ses heures, visionnaire toujours, manager, historien... toutes les activités de sa vie professionnelle ont été tournées vers le service aux autres.



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.

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 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 30)** 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, 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 30) 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: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert 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



Respiratory

*Taking pride
in our work
in respiratory care*

*Understanding
and addressing
unmet needs in
asthma care*

ultibro[®]

breezhaler[®]

xolair[®]

omalizumab