

Gestion de l'épisode fébrile chez l'adulte splénectomisé : illustration d'un cas clinique et rappel théorique

Halil Yildiz (1), Lucie Wartique (1), Jean-Cyr Yombi (1)

Management of fever in splenectomized adults: case report and theoretical reminder

In asplenic patients, fever should never be trivialized. The clinical presentation of a severe infection can be unspecific (fever, chills, sore throat, diarrhea, vomiting, and muscle aches). If an antibiotherapy is not given rapidly, the evolution can be abrupt, and patients can develop a disseminated intravascular coagulation. We here describe the case of a 77-year-old splenectomized female patient. Given the unspecific clinical presentation, the diagnosis of acute gastro-enteritis was made; however, the patient developed a severe pneumococcal infection. With this case report, we would like to remind the adequate management of fever in asplenic patients in order to avoid severe, potentially life-threatening, complications

KEY WORDS

Fever, splenectomy, antibiotherapy, vaccination, education

La fièvre chez le patient asplénique ne doit jamais être banalisée. La présentation initiale d'une infection sévère peut être anodine (nausée, vomissement, diarrhée, douleurs musculaires, fièvre et frisson). Si une antibiothérapie n'est pas rapidement administrée, l'évolution peut être fatale en quelques heures. Nous décrivons ici le cas d'une patiente âgée de 77 ans, splénectomisée, qui se présente pour des symptômes peu spécifiques mais avec cependant de la fièvre. Le diagnostic de gastro-entérite a été retenu, l'évolution a été marquée par une infection sévère à Pneumocoque avec défaillance multi-organique. Cet article est l'occasion de faire un rappel sur les modalités de la prise en charge de la fièvre chez le patient asplénique dont les complications sévères peuvent être mortelles.

Que savons-nous à ce propos ?

La fièvre chez tout patient asplénique peut être le signe annonciateur d'une infection sévère. Dans 50 % des cas l'évolution peut être fatale. Les agents infectieux les plus souvent rencontrés sont le *Streptocoque Pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae type B (HiB)*, le *Neisseria meningitidis*, le *Staphylococcus aureus* et l'*Escherichia coli*

Que nous apporte cet article ?

Cet article est l'occasion de rappeler les recommandations de bonne conduite à tenir devant un épisode fébrile chez un patient asplénique. Ce cas clinique illustre également très bien que l'évolution de l'infection chez le patient asplénique peut être très rapide et très sévère. Une antibiothérapie doit donc toujours être administrée sans délai (dès les premières heures) même si la présentation clinique initiale n'est pas inquiétante.

What is already known about the topic?

In all asplenic patients, fever can be the first sign of a severe infection, with a fatal evolution in 50% of cases. The most frequently responsible bacteria are *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*.

What does this article bring up for us?

This article clearly highlights the proper management of fever in this type of patients. It also demonstrates that the evolution of an infection can be very fast and severe. Even though the clinical presentation is unspecific, an antibiotherapy should always be given without delay.

INTRODUCTION

La fièvre est un symptôme qui peut être présent dans de nombreuses affections (infection, maladie inflammatoire, cancer et hémopathies, réactions médicamenteuse). Chez le patient splénectomisé, elle doit toujours faire penser à une infection sévère car l'évolution peut être fatale en l'absence d'une prise en charge rapide et adéquate. Nous décrivons le cas d'une patiente splénectomisée qui présente une infection sévère à pneumocoque. La prise en charge clinique initiale a été retardée car la patiente présentait un tableau clinique trompeur évoquant une gastro-entérite banale. L'évolution a été marquée par un choc septique avec une défaillance multi-organique ayant nécessité une prise en charge aux soins intensifs. Nous profitons de cette observation pour rappeler quelques recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'épisode fébrile chez le patient splénectomisé.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 77 ans se présente aux urgences pour fièvre (T 39°C) et frisson d'apparition brutale. Parmi ses antécédents, on retient: un lymphome folliculaire traitée par chimiothérapie et en rémission complète

depuis 1998 et une splénectomie secondaire à une pancréatectomie caudale pour suspicion de néoplasie en 2009. Elle vit en Grèce et était en voyage en Belgique pour rendre visite à ses enfants. Brutalement des nausées, des vomissements, des selles molles, de la fièvre à 39°C et plusieurs épisodes de frisson solennel sont apparus. L'examen clinique en salle d'urgence montre une patiente stable sur le plan hémodynamique, des paramètres vitaux corrects hormis une fréquence cardiaque à 108/min et une température à 39°C. La prise de sang ne montre pas de syndrome inflammatoire, la fonction rénale et les enzymes hépatiques sont normaux. Par contre, on note une hyperleucocytose neutrophile à 12 520/ μ L. Le diagnostic de gastro-entérite est retenu et elle est autorisée à retourner au domicile sans antibiothérapie.

Quelques heures plus tard (6 heures), le SMUR est appelé pour suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez la même patiente. Elle est hypotendue à 81/37 mmhg, tachycarde à 109/min, confuse avec un GCS (glasgow coma scale) à 8/15. Le diagnostic de choc septique est retenu et elle est transférée aux soins intensifs. La biologie montre une insuffisance rénale aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombopénie et un syndrome inflammatoire majeur. Le tableau 1 reprend les deux résultats biologiques effectués à 6 heures d'intervalle.

Tableau 1

	18/12	19/12 (6 heures plus tard)	Valeurs normales
CRP	3	109	<5 mg/L
Leucocytes	14,12	24,58	4-10x10 ³ / μ L
Neutrophiles	12,52	23,76	1,6-7x10 ³ / μ L
Plaquettes	207	79	150-350 x10 ³ / μ L
Hémoglobine	13,4	11,2	12-16 g/dL
Urée	39	70	15-50 mg/dL
Créatinine	0,84	2,89	0,6-1,3 mg/dL
GOT	19	129	9-36 U/L
GPT	11	45	7-35 U/L
LDH	187	282	<250 UI/L
Bilirubine tot	0,5	0,9	<1,2mg/dL
INR	0,98	1,66	0,8-1,2
TCA	24,9	48,9	25,1-36,5 sec
Fibrinogène	400	222	150-450 mg/dl
Schizocyte	-	>5%	

Une antibiothérapie empirique par ceftriaxone est instaurée. Les hémocultures étant positives pour du *Streptocoque Pneumoniae*, l'antibiothérapie sera modifiée pour de la pénicilline intra-veineuse (IV). L'évolution aux soins intensifs est marquée par une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante, une insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie traitée par hémodialyse pendant 5 jours, une encéphalopathie septique sévère et des nécroses digitales au niveau des mains et des pieds (Figures 1 et 2). Elle est par la suite transférée vers le service de médecine interne. L'évolution va essentiellement être marquée par une hématurie majeure avec choc hémorragique et arrêt cardiaque secondaire ayant nécessité une prise en charge chirurgicale et un second séjour aux soins intensifs. Elle va également présenter un hémopneumothorax, secondaire à la réanimation cardio-pulmonaire, traité par mise en place d'un drain thoracique. Une amputation des orteils et doigts nécrosés sera effectuée. L'évolution sera lentement favorable avec un transfert en réhabilitation.

Figure 1 : Nécrose digitale de la main de la patiente



Figure 2 : Nécrose des orteils chez la patiente



DISCUSSION

Cette observation est l'occasion de rappeler la prise en charge de la fièvre chez un patient asplénique.

On distingue trois types différents d'asplénie: l'asplénie chirurgicale, l'asplénie fonctionnelle et l'asplénie congénitale (1). L'asplénie chirurgicale peut être secondaire à un traumatisme ou effectuée dans le cadre d'une maladie hématologique. L'asplénie fonctionnelle se rencontre notamment chez les patients avec une anémie falciforme, une maladie coeliaque sévère, une maladie du greffon contre l'hôte après transplantation de cellule souche hématopoïétique ou un patient infecté par le virus du VIH et non traité (2). L'asplénie congénitale est beaucoup plus rare et est souvent associée à d'autres anomalies comme les malformations cardiaques congénitales (Syndrome d'Ivermark) (3).

La mortalité secondaire au sepsis est d'environ 50% chez les patients splénectomisés. Le premier agent infectieux étant le *Streptocoque pneumoniae*. Les autres agents infectieux rencontrés le plus souvent sont : *Haemophilus influenzae type B (HiB)*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. D'autres germes peuvent être rencontrés mais sont beaucoup plus rares (*Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia*, *Bordetella holmesii*) (4).

L'infection est souvent brutale et l'évolution fulminante. La présentation clinique peut toutefois être trompeuse et aspécifique. Ainsi certains patients se présenteront avec de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements et des diarrhées mimant ainsi une gastro-entérite aiguë (ce qui était le cas de notre patiente). Si l'infection sévère n'est pas reconnue, l'évolution est très rapide (en quelques

heures) et le patient développera un choc septique et une défaillance multiorganique

Il faut donc prévenir la survenue d'infection sévère en éduquant les patients et les médecins sur la prise en charge, en assurant une vaccination correcte, en instaurant une antibioprophylaxie si nécessaire et en traitant par antibiotique tout épisode fébrile.

L'ÉDUCATION DES PATIENTS

Le patient doit être informé qu'en cas d'épisode fébrile, il doit consulter un médecin dans les plus brefs délais (<2h). Si ce délai ne peut être respecté, il doit avoir un antibiotique à prendre par voie orale

à son domicile ou sur lui « pill in the pocket ». Tout médecin doit pouvoir connaître cette stratégie.

VACCINATION ET SPLÉNECTOMIE

Le patient asplénique est très vulnérable aux infections par des germes encapsulés. Il doit dès lors être vacciné contre ces germes. La vaccination peut se faire selon le contexte avant ou après la splénectomie dans le cadre d'une asplénie chirurgicale. Il faut idéalement le faire dans un délai de quinze jours pre ou post splénectomie. Le tableau 2 résume la politique de vaccination.

Tableau 2 : Schéma de vaccination avant et après splénectomie

VACCIN	AVANT SPLÉNECTOMIE	APRÈS SPLÉNECTOMIE
Vaccin contre le Pneumocoque	Vaccin conjugué avec 13 serotypes (Prevenar 13) puis administrer le vaccin polysaccharides 23 (Pneumo 23), 8 semaines après et au moins 2 semaines avant la splénectomie élective. Ensuite, le patient recevra le vaccin Pneumocoque tous les 5 ans.	Vaccin conjugué (Prevenar 13) puis vaccin polysaccharide 23, 8 semaines après le vaccin conjugué. Si le patient avait déjà reçu le vaccin conjugué, on administre le vaccin 23 au moins 2 semaines après la splénectomie. Cependant, si le patient n'est pas certain d'avoir reçu ou non le vaccin conjugué au préalable alors on administre le vaccin polysaccharide 23 avant sa sortie de l'hôpital. Ensuite, le patient recevra également le vaccin pneumocoque tous les 5 ans.
Vaccin contre l'<i>Haemophilus influenzae</i> de type b	Dose unique du vaccin conjugué (Act-Hib) si le patient n'a jamais été vacciné au préalable.	Dose unique du vaccin conjugué (Act-Hib) si le patient n'a jamais été vacciné au préalable.
Vaccin contre le Méningocoque	On donne d'abord une dose contre les Men ACWY, pour les personnes de >2 ans, si la dose n'avait jamais été administrée auparavant. Pour les enfants en dessous de 23 mois, une première dose de vaccin contenant le MenACWY-CRM (Menveo) ou un autre combiné avec l' <i>haemophilus influenzae</i> b, Hib-MenCY-TT (MenHibrix) Selon les recommandations, une dose de rappel devrait être administrée tous les 5 ans. Si la dose la plus récente a été donnée avant l'âge de 7 ans, une autre dose <i>booster</i> devrait être administrée 3 ans après, avec une dose de rappel tous les 5 ans.	On administre 2 doses de MenACWY à 8-12 semaines d'intervalles pour les enfants de plus de 2 ans. Pour les enfants en dessous de 23 mois, les recommandations sont les même qu'avant splénectomie.
Vaccin antigrippe (influenza)	À donner chaque année	À donner chaque année

Pour exemple : pour la prévention des infections à Pneumocoques, l'administration du vaccin Prevenar 13 suivi du Pneumo 23 (8 semaines plus tard) est conseillée. Le risque d'infection sévère à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) étant faible, la vaccination peut être uniquement proposée au patient n'ayant jamais été vacciné contre l'Hib. Les vaccins contre le méningocoque et l'influenza sont par contre très importants et doivent être administrés 1x/5ans et 1x/an respectivement (5-6).

ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie par pénicilline orale (2x/j) est conseillée chez les patients âgés de <5 ans et jusqu'à 2 ans post splénectomie chez les patients âgés de > 5 ans. Il semble en effet que chez ces derniers, l'antibioprophylaxie au long cours ne soit plus justifiée et ne réduise pas de manière significative l'incidence d'infection sévère à Pneumocoque (7).

GESTION DES ÉPISODES FÉBRILES

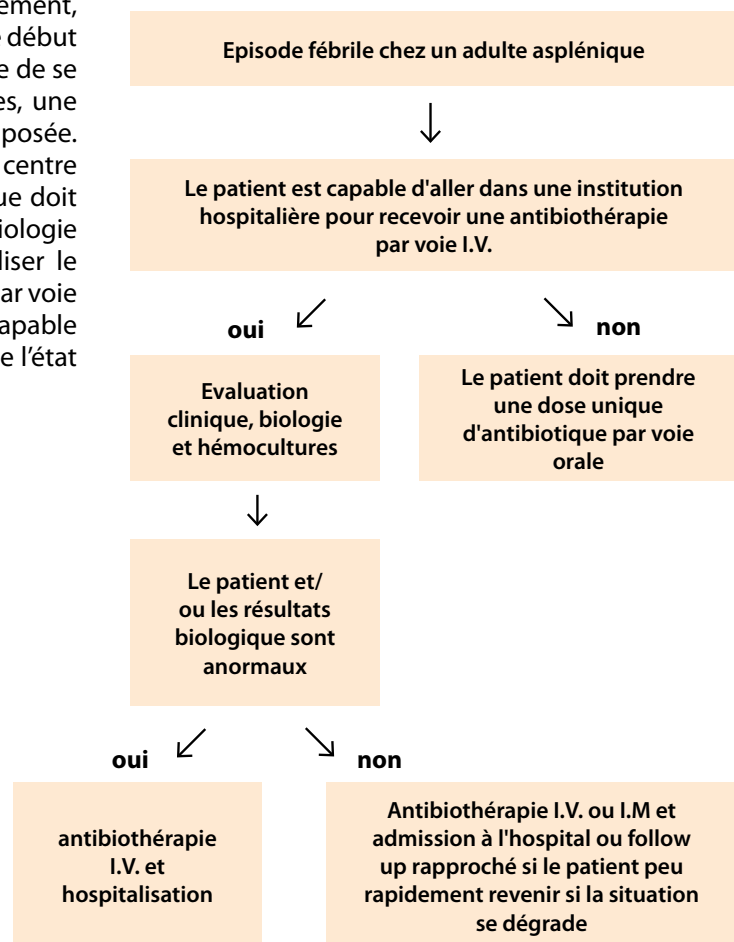
La règle est simple : tout épisode fébrile doit être considéré comme une infection sévère et donc une antibiothérapie doit être administrée rapidement, c'est-à-dire endéans les 2 heures qui suivent le début des symptômes. Si le patient n'est pas capable de se rendre à un centre médical dans les 2 heures, une antibiothérapie par voie orale doit lui être proposée. Si le patient est capable de se rendre dans un centre médical, une évaluation clinique et biologique doit être réalisée. Si l'examen clinique et/ou la biologie sont inquiétants, il est préférable d'hospitaliser le patient et d'administrer une antibiothérapie par voie I.V. Dans le cas contraire, et si le patient est capable de revenir à l'hôpital en cas de dégradation de l'état

clinique, il pourra alors être autorisé à retourner au domicile après avoir eu une antibiothérapie par voie I.V. ou intra-musculaire (IM) avec un suivi précoce en consultation (8). Le tableau 3 illustre le modèle de prise en charge qui nous semble le plus raisonnable. La ceftriaxone en I.V. ou I.M. est le maître choix étant donné son activité contre les germes suivants : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B (HiB), *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* oxa 5 et d'autres bacilles gram négatif incluant le *Capnocytophaga canimorsus*¹ (9).

CONCLUSION

La fièvre chez le patient splénectomisé ne doit jamais être banalisée et une antibiothérapie doit être rapidement administrée. Cette observation nous démontre très bien l'importance de l'éducation des patients et du corps médical sur les modalités de la prise en charge de la fièvre chez le patient asplénique. Les complications peuvent en effet être gravissimes et mortelles.

Tableau 3



RÉFÉRENCES

1. Katz SC, Pachter HL. Indications for splenectomy. *Am Surg* 2006; 72:565-80.
2. Lutwick LI. Infections in asplenic patients. In: *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:3865-73.
3. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378:86-97.
4. Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, Smith-Whitley K. Epidemiology of bloodstream infections in children with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 560-3.
5. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-11):1-18.
6. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816-9.
7. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: *Am Acad Pediatr* 2012; 88-90, 581-2.
8. Lorry G, Rubin, William Schaffner. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371 : 349-56.
9. Rubin LG. Capnocytophaga species. In: *Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012:880-1.

AFFILIATIONS

(1) Service de médecine interne et pathologies infectieuses, cliniques universitaires Saint-Luc, B- 1200, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. HALIL YILDIZ
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Interne
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
halil.yildiz@uclouvain.be

NOUVEAU

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL ARGININE + AMLODIPINE

1 comprimé le matin¹

DYSLIPIDEMIE

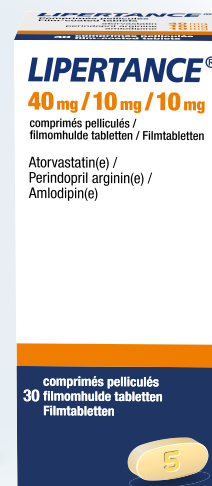
ATORVASTATINE

HYPERTENSION

PERINDOPRIL
+ AMLODIPINE

Remboursé en **B**
et "bon marché" ²

Disponible
en 30 & 90 cp



DENOMINATION DU MEDICAMENT: LIPERTANCE 10mg/5mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/5mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/10mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/10mg/10mg - LIPERTANCE 40mg/10mg/10mg. Comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 10 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésléate d'amlopipine (correspondant à 5 mg d'amlopipine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésléate d'amlopipine (correspondant à 5 mg d'amlopipine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésléate d'amlopipine (correspondant à 10 mg d'amlopipine). Un comprimé pelliculé contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 40 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésléate d'amlopipine (correspondant à 10 mg d'amlopipine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (27,46 mg pour Liperance 10/5/5 mg, 54,92 mg pour Liperance 20/5/5 mg, 20/10/5 et 20/10/10 mg, et 109,84 mg pour Liperance 40/10/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Liperance 10/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre gravé avec «1» sur une face et «5» sur l'autre face. Liperance 20/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8,8 mm de diamètre gravé «2» sur une face et «5» sur l'autre face. Liperance 20/10/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé «3» sur une face et «5» sur l'autre face. Liperance 20/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 12,7 mm de diamètre gravé «4» sur une face et «5» sur l'autre face. Liperance 40/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé «5» sur une face et «5» sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Liperance est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopipine pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être réalisée avec les composants pris séparément. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Liperance peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine \geq 60 mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine $<$ 60 mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. **Sujets âgés :** Les patients âgés peuvent être traités par Liperance suivant l'état de leur fonction rénale. **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Liperance doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Liperance est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Liperance chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Voie orale. Liperance doit être pris en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ; Hypertension sévère ; Choc (y compris choc cardiogénique) ; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé) ; Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde ; Antécédent d'angio-oedème (Oedème de Quincke) lié à la prise d'un IEC ; Angio-oedème héréditaire ou idiopathique ; L'association de Liperance à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) $<$ 60 mL/min/1,73m²). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:** **Effets hépatiques :** Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement et les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques (transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale) ou qui présentent une affection hépatique évolutive doivent arrêter le traitement. A utiliser avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Effets sur les muscles squelettiques :** Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de CPK ($>$ 10 fois la LSN) ou apparition de symptômes musculaires accompagnés d'une élévation du taux de CPK $>$ 5 fois la LSN ou si une rhabdomyolyse est suspectée. Des précautions sont à prendre quand Liperance est associé avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine et ainsi majorer le risque de rhabdomyolyse, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, kétoconazole, ritonavir...). **Pneumopathie interstitielle :** En cas de suspicion, le traitement doit être interrompu. **Diabète :** Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement. **Patients insuffisants cardiaque :** A utiliser avec précaution. **Hypotension :** Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténoses des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique :** A utiliser avec précaution. **Contre-indications :** Transplantation rénale : Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. **Insuffisance rénale :** Contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément chez les patients avec une clairance de la créatinine $<$ 60 mL/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. L'amlopipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopipine n'est pas dialysable. **Patients hémodialysés :** A utiliser avec précaution. **Hypersensibilité/Angio-oedème :** Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-oedème. **Réactions anaphylactoides pendant une aphasée des lipoprotéines de basse densité (LDL) :** Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoides menaçant la vie du patient, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation :** Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anémie :** A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Particularités ethniques :** Peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle et provoquer un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients noirs. **Toux :** Disparaît à l'arrêt du traitement. **Intervention chirurgicale/Anesthésie :** Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie :** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, d'âge $>$ (70 ans), de diabète, de déshydratation, de décompensation cardiaque aiguë, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substitués du sel contenant du potassium. **L'association avec le lithium :** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Intolérance au galactose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en lactase de Lapp :** Déconseillé.

INTERACTIONS : **Contre-indiqué :** Aliskiren (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). **Déconseillés :** Inhibiteurs du CYP3A4, aliskiren, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride, eplerenone, spironolactone), sels de potassium, dantrolène (infusion), pamplémousse et jus de pamplémousse. **Précautions d'emploi :** Inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique, inhibiteurs des transporteurs, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux), baclofène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris aspirine \geq 3g/jour), raccacodril, inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, everolimus, temsirolimus), colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, ou, digoxine, atorvastatine, warfarine ou cyclosporine, tacrolimus, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. **FERTILITE :** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'ATTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** L'aptitude à réagir peut être altérée si les patients présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopipine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémies, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, modifications du transit, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolences, sensations vertigineuses, palpitations, flush, douleurs abdominales, oedème, fatigue, paresthésie, déficience visuelle, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopipine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à \leq 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à \leq 1/1 000) ; très rare (\leq 1/10 000), indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Nasopharyngite : Atorvastatine Fréquent Rhinite : Perindopril Très rare Amlopipine Peu fréquent **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Thrombocytopenie : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopenie/neutropénie : Perindopril Très rare Eosinophilie : Perindopril Peu fréquent **Agranulocytose ou pancytopenie :** Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH : Perindopril Très rare **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité : Atorvastatine Fréquent Amlopipine Très rare Anaphylaxie : Atorvastatine Très rare **Affections du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Atorvastatine Fréquent Amlopipine Très rare Hypoglycémie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Hyponatrémie :** Perindopril Peu fréquent **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement :** Perindopril Peu fréquent **Anorexie :** Atorvastatine Peu fréquent **Affections psychiatriques :** Insomnie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopipine Peu fréquent **Altération de l'humeur (y compris l'anxiété) :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Trouble du sommeil :** Perindopril Peu fréquent **Dépression :** Amlopipine Peu fréquent **Cauchemars :** Atorvastatine Peu fréquent **Etat confusionnel :** Perindopril Très rare **Affections du système nerveux :** Somnolence : Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Fréquent** **Etourdissements :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Céphalées :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Tremblements :** Amlopipine Peu fréquent **Dysgueusie :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Syncope :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Hypoesthésie :** Atorvastatine : Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Paresthésie :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Hypertonie :** Amlopipine Très rare **Neuropathie périphérique :** Atorvastatine Rare **Amlopipine Très rare** **Accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque :** Perindopril Très rare **Anémie :** Atorvastatine Peu fréquent **Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal) :** Amlopipine Inconnu **Affections oculaires :** Déficience visuelle : Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Diplopie :** Amlopipine Fréquent **Trouble visuel :** Atorvastatine Peu fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Vertiges :** Perindopril Fréquent **Perte d'audition :** Atorvastatine Très rare **Affections cardiaques :** Infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque : Perindopril Très rare **Amlopipine Très rare** **Angine de poitrine :** Perindopril Très rare **Arrythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) :** Perindopril Très rare **Amlopipine Peu fréquent** **Tachycardie :** Perindopril Peu fréquent **Palpitations :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Fréquent** **Affections vasculaires :** Hypertension (et effets liés à l'hypertension) : Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Vasculite :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Très rare** **Flush :** Amlopipine Fréquent **Affections respiratoires, thoraciques et médianales :** Douleurs pharyngolaryngées : Atorvastatine Fréquent **Epistaxis :** Atorvastatine Fréquent **Toux :** Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Dyspnée :** Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Bronchospasme :** Perindopril Peu fréquent **Pneumonie à éosinophiles :** Perindopril Très rare **Affections gastro-intestinales :** Nausées : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Vomissements :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Douleur abdominale haute et basse :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Dyspepsie :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Diarrhée :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Bouche sèche :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Pancréatite :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare **Amlopipine Très rare** **Gastrite :** Amlopipine Très rare **Hyperplasie gingivale :** Amlopipine Très rare **Modification du transit :** Amlopipine Fréquent **Eructation :** Atorvastatine Peu fréquent **Flatulence :** Atorvastatine Fréquent **Affections hépato-biliaires :** Hépatite cytolytique ou cholestatique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare **Amlopipine Très rare** **Cholestase :** Atorvastatine Rare **Insuffisance hépatique :** Atorvastatine : Très rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rash : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Prurit :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Urticaire :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Pupure :** Amlopipine Peu fréquent **Changement de coloration cutanée :** Amlopipine Peu fréquent **Hyperhidrose :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Exanthème :** Amlopipine Peu fréquent **Alopécie :** Atorvastatine Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Angioedème :** Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Très rare** **Dermite exfoliante :** Amlopipine Très rare **Pempfigoïde :** Perindopril Peu fréquent **Aggravation d'un psoriasis :** Perindopril Rare **Syndrome de Stevens-Johnson :** Atorvastatine Rare **Amlopipine Très rare** **Réactions de photosensibilité :** Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Très rare** **Nécrose épidermique toxique :** Atorvastatine Rare **Erythème multiforme :** Atorvastatine Rare Perindopril Très rare **Amlopipine Très rare** **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Gonflement des articulations : Atorvastatine Fréquent **Cedème des chevilles :** Amlopipine Fréquent **Douleurs des extrémités :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Spasmes musculaires :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Myalgie :** Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Dorsalgies :** Atorvastatine Fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Cervicalgies :** Atorvastatine Peu fréquent **Fatigue musculaire :** Atorvastatine Peu fréquent **Myopathie :** Atorvastatine Rare **Myosite :** Atorvastatine Rare **Rhabdomyolyse :** Atorvastatine Rare **Tendinopathie** parfois compliquée d'une rupture : Atorvastatine Rare **Myopathie nérosante à médiation auto-immune :** Atorvastatine Indéterminée **Affections du rein et des voies urinaires :** Trouble de la miction : Amlopipine Peu fréquent **Nycturie :** Amlopipine Peu fréquent **Pollakiurie :** Amlopipine Peu fréquent **Insuffisance rénale :** Perindopril Peu fréquent **Insuffisance rénale aiguë :** Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein :** Dysfonction érectile : Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Gynécostomie :** Atorvastatine Très rare **Amlopipine Peu fréquent** **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent **Amlopipine Fréquent** **Fatigue :** Atorvastatine Peu fréquent **Amlopipine Fréquent** **Cedème :** Amlopipine Très fréquente **Douleur thoracique :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Douleur :** Amlopipine Peu fréquent **Malaise :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Cedème périphérique :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Pyrexie :** Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent **Investigations :** Augmentation de l'urée sanguine : Perindopril Peu fréquent **Augmentation de la créatinine plasmatique :** Perindopril Peu fréquent **Elévation des enzymes hépatiques :** Perindopril Rare **Amlopipine Très rare** **Elévation de la bilirubinémie :** Perindopril Rare **Augmentation du poids :** Atorvastatine Peu fréquent **Amlopipine Peu fréquent** **Leucocyturie :** Atorvastatine Peu fréquent **Diminution du poids :** Amlopipine Peu fréquent **Anomalies des tests de la fonction hépatique :** Atorvastatine Fréquent **Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase :** Atorvastatine Fréquent **Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite :** Perindopril Très rare **Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention :** Chutes : Perindopril Peu fréquent. **CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. 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 atorvastatine. 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 atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase aux 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 l'atorvastatine. 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 : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedregreactions@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. **SURDOSAGE* PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES* :** L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlopipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRESENTATION* :** Boîtes de 30, 90 (3 piluliers de 30). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Liperance 10mg/5mg/5mg : BE482880 – BE482897 Liperance 20mg/5mg/5mg : BE482906 – BE482915 Liperance 20mg/10mg/5mg : BE482924 – BE482933 Liperance 20mg/10mg/10mg : BE482942 – BE482951 Liperance 40mg/10mg/10mg : BE482960 – BE482977. **CONDITION DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date d'approbation: 03/2017. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF PL NA 03 17 – Date d'approbation du RCP abrégé: 26/06/2017.**